

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Obstetricia y Ginecología



**CRIBADO PRECOZ BIOQUÍMICO Y
ECOGRÁFICO DE LA PREECLAMPSIA Y DE
OTRAS COMPLICACIONES GESTACIONALES.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Leyre Navarro Echevarría

Bajo la dirección de los doctores

J. Montalvo Montes
M. A. Herráiz Martínez
J. A. Vidart Aragón

Madrid, 2010

- **ISBN: 978-84-693-2395-3**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA



**CRIBADO PRECOZ BIOQUÍMICO Y
ECOGRÁFICO DE LA PREECLAMPSIA Y DE
OTRAS COMPLICACIONES GESTACIONALES**

TESIS DOCTORAL

LEYRE NAVARRO ECHEVARRÍA

MADRID, 2009

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA



**CRIBADO PRECOZ BIOQUÍMICO Y
ECOGRÁFICO DE LA PREECLAMPSIA Y DE
OTRAS COMPLICACIONES GESTACIONALES**

LEYRE NAVARRO ECHEVARRÍA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO PARA LA OBTENCIÓN
DEL GRADO DE DOCTOR**

DIRECTORES:

PROF. DR. D. J. MONTALVO MONTES

PROF. DR. M. A. HERRAIZ MARTÍNEZ

PROF. DR. J. A. VIDART ARAGÓN

MADRID, ABRIL 2009

AGRADECIMIENTOS:

- Al Dr. J. Montalvo, director de esta tesis, por su ejemplo de esfuerzo, de perseverancia y su gran humanidad. Por el interés puesto en este trabajo y por estar ahí cuando le he necesitado.
- Al Dr. M. A. Herraiz y al Prof. Dr. J. A. Vidart, los codirectores de esta tesis, que han hecho posible la realización de este trabajo.
- Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico San Carlos por la ilusión puesta desde el principio en este proyecto.
- Al Dr. Fuentes, por su colaboración desinteresada en la realización del estudio estadístico.
- A la Dra. Martell por su dedicación y experimentada enseñanza.
- A todos mis compañeros del Hospital Clínico San Carlos, con los que he compartido todas mis alegrías y mis penas de estos últimos cuatro años y a los que nunca olvidaré.
- A todos mis amigos, que de manera indirecta me habeis ayudado a seguir adelante; por todo lo que hemos compartido juntos y lo que nos queda por compartir.
- A mis padres y hermanas, porque con su manera de afrontar la vida, me he contagiado de su optimismo y pasión por vivirla. Gracias por estar siempre a mi lado.
- A mi marido Pablo y a mi hijo Pepe, porque sois la alegría de mi vida y lo que más quiero. De vosotros he recibido todas las fuerzas para llevar a cabo esta tesis.

ÍNDICE

1.- Estados Hipertensivos:

1.1.- Epidemiología	5
1.2.- Definiciones	5
1.3.- Etiología y Factores de Riesgo	7
1.4.- Fisiopatología	13
1.5.- Diagnóstico precoz de la preeclampsia	16
1.6.- Prevención	18

2.- PAPP-A y preeclampsia	21
---------------------------	----

3.- β -HCG y preeclampsia	26
---------------------------------	----

4.- Proteína C Reactiva (PCR) y preeclampsia	30
--	----

5.- Péptido B Natriurético (BNP) y preeclampsia	33
---	----

6.- Ácido Úrico y preeclampsia	36
--------------------------------	----

7.- Creatinina y preeclampsia	38
-------------------------------	----

8.- Cistatina C y preeclampsia	41
--------------------------------	----

9.- Colesterol y preeclampsia	44
-------------------------------	----

10.- Calcio y preeclampsia	48
----------------------------	----

11.- Doppler de las arterias uterinas y preeclampsia	53
12.- Justificación del estudio	57
13.- Objetivos	59
14.- Material y métodos:	
14.1.- Diseño del estudio	61
14.2.- Criterios de inclusión	64
14.3.- Criterios de no inclusión	64
14.4.- Criterios de exclusión	65
14.5.- Método analítico	65
14.6.- Tamaño muestral	66
14.7.- Consideraciones éticas	66
14.8.- Análisis estadístico	67
15.- Resultados:	
15.1.- Estudio Descriptivo	70
15.2.- Análisis Estadístico:	
15.2.1.- Análisis univariado	76
15.2.2.- Análisis multivariado	95
16.- Discusión:	
16.1.- Preeclampsia	100
16.2.- APP y CIR	102

16.3.- Características de la población	104
16.4.- Hormonas placentarias	106
16.5.- Otros marcadores bioquímicos	111
16.6.- Doppler	119
16.7.- Marcadores asociados	123
 17.- Conclusión	 127
 18.- Bibliografía	 129

1.- ESTADOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO

1.1.- EPIDEMIOLOGÍA

Los estados hipertensivos en el embarazo (EHE) siguen ocupando un lugar muy importante en la patología de la gestación, siendo por ello unos de los principales factores de mortalidad y morbilidad tanto materna como fetal (1).

La prevalencia de los EHE es muy variable según los distintos países y razas, esta variabilidad se debe tanto a las distintas terminologías y clasificaciones utilizadas, como a las distintos factores externos (alimentación, nivel económico, etc) e internos (genética) de cada país. Así es de destacar la baja incidencia observada en España en relación con los países del área anglosajona. En un estudio publicado en 1987 por Comino et al se observó una frecuencia global de EHE del 2,59 %, de los cuales 1,1% correspondían a preeclampsia, el 0,4% a hipertensión crónica, el 0,3% a hipertensión crónica más preeclampsia sobreañadida y el 0,5 % a hipertensión transitoria.

1.2.- DEFINICIONES:

A pesar de tratarse de una de las más importantes patologías de la gestación, no existe una definición y clasificación universal. La SEGO (2) recomienda seguir la clasificación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG):

Hipertensión crónica

Es una hipertensión que se detecta antes del embarazo o antes de la semana 20 del mismo.

Preeclampsia – Eclampsia

La preeclampsia se define como el hallazgo después de la semana 20 de embarazo (salvo enfermedad trofoblástica o hidrops) de hipertensión, acompañada de proteinuria. Sólo el 20% de las mujeres que desarrollan hipertensión por encima de las 20 semanas serán diagnosticadas de preeclampsia y el 80% restante se clasificará como hipertensión gestacional o transitoria, siendo la proteinuria el signo clínico utilizado para diferenciar estas dos entidades.

La eclampsia es la ocurrencia de convulsiones en una paciente con preeclampsia que no pueden ser atribuidas a otras causas.

Hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida

La preeclampsia sobreañadida a una hipertensión crónica comporta un empeoramiento del pronóstico materno-fetal. El diagnóstico es difícil y se deberá sospechar siempre ante la aparición de uno o más de los signos o síntomas de afectación multiorgánica descritos antes en la preeclampsia. En gestantes con enfermedad renal crónica el diagnóstico se realizará ante un incremento brusco de la hipertensión y de la proteinuria.

Hipertensión transitoria

Se define como el desarrollo de hipertensión durante el embarazo o primeras 24 horas del puerperio sin otros signos de preeclampsia o hipertensión preexistente. Es un diagnóstico retrospectivo y, si hay dudas, el caso debe ser clasificado como preeclampsia. Se asocia a un resultado perinatal normal.

Considerándose:

Hipertensión: presión arterial igual o superior a 140 mmHg la sistólica o 90 mmHg la diastólica, determinadas en dos ocasiones separadas por un mínimo de 4 horas.

Proteinuria: existencia de 300 mg o más de proteínas en orina de 24 horas o bien 30 mg/dl en una muestra aislada o la presencia de 2+ en tira reactiva en dos muestras separadas de orina.

Edema: hinchazón clínicamente evidente o aumento de peso marcado sin edema presente.

Aunque el edema es un hallazgo habitual en las gestantes, el edema que aparece en la preeclampsia es un edema patológico, y no sólo se manifiesta en las partes declives, sino que suele incluir la cara y las manos.

Preeclampsia grave cuando cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Tensión arterial de 160 y/o 110 mmHg o más.
- Proteinuria de 2 gr o más en 24 horas.
- Creatinina sérica mayor de 1,2 mg/dl.
- Menos de 100.000 plaquetas/ml o bien anemia hemolítica con microangiopatía.
- Enzimas hepáticas elevadas por encima de los niveles normales del laboratorio.
- Cefalea, alteraciones visuales o dolor epigástrico.
- Hemorragia retiniana, exudado en fondo de ojo o papiledema.
- Edema pulmonar.

Preeclampsia tardía: aquella que permite el parto pasada la semana 34 de gestación.

Preeclampsia precoz: aquella que requiere el parto antes de la semana 34, diferenciándose de la preeclampsia tardía en el aumento de riesgo de morbi-mortalidad perinatal y complicaciones maternas a corto y largo plazo.

1.3.- ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE LA PREECLAMPSIA

La etiología de la preeclampsia sigue siendo un enigma, rodeado de múltiples hipótesis que nos llevan a la conclusión de que la preeclampsia no está causada por un solo factor, sino que tiene una etiología multifactorial. Estos factores etiológicos se podría dividir en dos grupos principales: factores placentarios y factores maternos.

Factores Placentarios:

La preeclampsia solamente aparece en presencia de la placenta, y se resuelve con la desaparición de la misma. Por tanto, la preeclampsia es un síndrome asociado exclusivamente a la gestación.

La anomalía placentaria se produce por una reducción de la perfusión debida a una placentación anómala y/o un fallo de la dilatación y reorganización de las arterias espirales.

En el embarazo normal, la placentación conlleva una reorganización estructural profunda de las arterias espirales de la madre, producida por las dos fases de invasión trofoblástica, que sustituyen su capa muscular por células trofoblásticas, provocando una destrucción de la lámina elástica interna y de la fibra muscular lisa de estas arterias. Este proceso permite que las arterias espirales puedan dilatarse marcadamente y transportar varias veces su caudal pregestacional, haciendo de la placenta un sistema vascular de baja resistencia, disminuyendo además la respuesta de estas arterias a las sustancias presoras. Todo ello es esencial para asegurar un correcto aporte sanguíneo a la unidad feto-placentaria.

En la preeclampsia, la segunda fase de la invasión trofoblástica (que tiene lugar entre las 14 y las 24 semanas) no se produce, o lo hace de forma incompleta. Así las arterias espirales conservan su anatomía, siendo, por tanto, vasos sanguíneos de alta resistencia que persisten hasta el final de la gestación, además de conservar la

respuesta a diferentes sustancias presoras que se pierde en la gestación normal. Todo ello conduce a una reducción del flujo útero-placentario (5).

Las placentas de mujeres con preeclampsia suelen ser más pequeñas de lo normal, con menor masa de sincitiotrofoblasto (6). Estas diferencias no se deben a la hipertensión materna, ya que las placentas de mujeres con hipertensión crónica sin preeclampsia sobreañadida son similares a las normales de control.

Aunque no existe ninguna lesión placentaria que sea específica de la preeclampsia, ciertas alteraciones son más comunes y extensas de lo habitual, incluidos los brotes sincitiales, la proliferación del citotrofoblasto, el engrosamiento de la membrana basal trofoblástica, los infartos y los hematomas retroplacentarios (7). Algunos de los cambios que se observan en este tipo de placentas no son anormales, sino que reflejan una maduración acelerada.

Los rasgos macroscópicos más evidentes de muchas placentas de mujeres con preeclampsia son los infartos, los cuales están directamente relacionados con oclusiones de las arterias espirales maternas (8). La isquemia puede propagarse a la decidua, donde las hemorragias constituyen una característica, y el desprendimiento precoz de la placenta es una complicación asociada.

El rasgo principal de los embarazos que luego se complican con preeclampsia es que la migración intravascular del trofoblasto está inhibida, y queda restringida a las porciones deciduales de las arterias espirales. Los segmentos miometriales de dichas arterias conservan su estructura musculoelástica, son de menor calibre y, al examinarlos en biopsias del lecho placentario tomadas en el momento del parto, están desprovistos de los restos habituales de citotrofoblasto infiltrativo. Cambios similares también son un rasgo de algunos casos de crecimiento intrauterino retardado. En su forma más grave, la placentación deficiente provoca el aborto; si no es así, el embarazo continúa, con evolución posterior de dos síndromes (materno y fetal) secundarios a la isquemia placentaria (9).

Otra característica de las arterias espirales en estas mujeres es la aterosclerosis aguda. Su primera fase se caracteriza por rotura local del endotelio, proliferación de las

células musculares lisas modificadas de la íntima y necrosis de la túnica media. Las arterias afectadas pueden quedar parcial o totalmente bloqueadas. Los cambios comienzan a remitir después del parto. Esta aterosclerosis aguda se acompaña de lesiones endoteliales precoces maternas en otros lugares (renales, y en otros vasos). Se cree que este tipo de lesiones son producidas por mediación inmunológica (10), ya que se ha comprobado que el C3 es el principal componente del complemento que se halla en estos depósitos, además de inmunoglobulinas, los cuales no se observan en los vasos deciduales de las mujeres normotensas ni en aquellas que padecen hipertensión crónica. De esta manera una posible causa para la mala placentación sería la existencia de una alteración inmunológica que podría poner en marcha una serie de mecanismos fisiopatológicos que provocarían la preeclampsia.

Ya que la unidad fetoplacentaria, tiene desde el punto de vista inmunológico, las características de un aloinjerto, cuando los mecanismos normales de inmunotolerancia entre trofoblasto y tejido materno fracasan, se inicia una reacción inmunitaria anormal. En la preeclampsia se han demostrado diferentes alteraciones inmunológicas. Así se han descrito una disminución de los niveles circulantes de Inmunoglobulina G (IgG) e Inmunoglobulina M (IgM), el déficit absoluto o relativo de anticuerpos bloqueantes, y la participación tanto de la inmunidad humoral como de la inmunidad celular. Se ha identificado el gen de histocompatibilidad denominado HLA-G, que se expresa en el citotrofoblasto y que participa en la protección inmunológica, y que está alterado en la preeclampsia. Así otros estudios sugieren la participación de citoquinas, como la IL-6 o el TNF, de las moléculas de adhesión y de productos secretados como la elastasa (1).

Factores maternos:

La contribución materna se manifiesta a través de la historia clínica antes del embarazo, en los hallazgos patológicos puestos en evidencia durante el mismo y en el seguimiento tras la gestación. Así varios estudios han demostrado que un porcentaje elevado de mujeres con preeclampsia presentan un alto riesgo de desarrollar hipertensión, diabetes y otras enfermedades cardiovasculares.

Hay una serie de factores entre los antecedentes familiares, antecedentes personales de la paciente y la historia de la actual gestación cuya presencia se relaciona en mayor o menor grado con el posterior diagnóstico de una preeclampsia. Estos son:

- **Edad materna:** Las gestantes con una edad igual o superior a los 40 años presentan el doble de riesgo de desarrollar una preeclampsia independientemente de su paridad. Parece que el riesgo se incrementa en un 30% por cada año adicional desde los 34 años.
- **Paridad:** La nuliparidad triplica el riesgo de preeclampsia.
- **Raza:** la incidencia es más elevada en afroamericanos e hispanos.
- **Preeclampsia previa:** Las gestantes en cuyo primer embarazo desarrollaron una preeclampsia tienen una posibilidad siete veces superior de padecerla en un segundo embarazo.
- **Historia familiar de preeclampsia:** La existencia de antecedentes en la madre de la gestante triplica el riesgo.
- **Gestación múltiple:** Cuando se trata de una gestación gemelar se triplica el riesgo e, incluso, este riesgo aumenta aún más si la gestación es triple.
- **Tiempo entre gestaciones:** la posibilidad de preeclampsia aumenta conforme lo hace el intervalo de tiempo entre gestaciones. Cuando este intervalo es de diez años, el riesgo se iguala a una paciente nulípara.
- **Índice de masa corporal (IMC):** Si el IMC supera 35 se dobla el riesgo mientras que éste se encuentra significativamente reducido si el IMC está por debajo de 20.
- **Enfermedad previa:**
 - Diabetes insulín dependiente:** La existencia de una diabetes pregestacional cuadruplica el riesgo de preeclampsia.
 - Hipertensión crónica preexistente:** La existencia de una hipertensión pregestacional aumenta la posibilidad de desarrollar una preeclampsia y, si ésta se presenta, tiene mayores tasas de morbilidad perinatal, neonatos pequeños para edad gestacional y parto prematuro antes de la semana de gestación 32, que aquellas pacientes sin preeclampsia sobreañadida.

Enfermedad renal: la prevalencia de enfermedad renal es superior en las mujeres que desarrollan una preeclampsia que en aquellas que no lo hacen.

Enfermedad autoinmune: Las gestantes con una enfermedad autoinmune tienen mayor posibilidad de desarrollar una preeclampsia.

Síndrome antifosfolípido: La presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico o ambos, aumentan el riesgo de preeclampsia.

Dentro de las causas maternas, es necesario comentar la causa genética, ya que algunos tipos de preeclampsia muestran predisposición familiar; en la que podría estar implicado un gen recesivo, un gen dominante o una herencia multifactorial. Los genes que se han implicado en la preeclampsia están en relación con genes de la cadena respiratoria mitocondrial, el gen del TNF, el gen del angiotensinógeno y el gen que codifica la enzima óxido-nítrico-sintasa de origen endotelial (1) (Tabla 1).

Tabla 1. Factores etiológicos de la preeclampsia

FACTORES PLACENTARIOS	FACTORES MATERNOS
<ul style="list-style-type: none"> - Nuliparidad - Aumento de la masa trofoblástica - Gestación Gemelar - Embarazo de compañeros diferentes - Uso previo de un método anticonceptivo de barrera - Embarazo después de donación de ovocitos 	<ul style="list-style-type: none"> - Raza - Edad > 40 años - Historia familiar de preeclampsia - Hipertensión crónica - Enfermedad renal crónica - Síndrome antifosfolípido - Diabetes Mellitus - Gen del angiotensinógeno

En el estudio realizado por Yu y Cols en 2005 sobre un total de 30.784 gestantes, los autores establecen una tasa de detección de un 33% de los casos de preeclampsia que requirieron la finalización de la gestación antes de las 34 semanas, exclusivamente con la utilización de los datos de la historia clínica (raza, IMC, paridad, hábito tabáquico, parto prétermo en gestación anterior y preeclampsia previa) (95).

Convergencia de Factores Placentarios y Factores Maternos: Lesión endotelial

La mayoría de los autores consideran que el punto de convergencia entre las causas maternas y placentarias va a dar lugar a la lesión endotelial, creando un estrés oxidativo. También se ha propuesto como un componente importante la disfunción endotelial en la aterosclerosis.

1.4.- FISIOPATOLOGÍA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PREECLAMPSIA

La preeclampsia es un síndrome multiorgánico que se inicia mucho antes de la aparición de la clínica. La preeclampsia es un estado de marcada vasoconstricción secundaria a una disfunción del endotelio vascular, asociado a una isquemia placentaria, que parece ser la causante de la liberación de los factores citotóxicos para el endotelio (Figura 1).

Sistema Cardiovascular

Los cambios producidos por la preeclampsia en el sistema cardiovascular se relacionan básicamente con una mayor poscarga cardíaca causada por hipertensión, la precarga cardíaca es afectada sustancialmente por la hipervolemia disminuida patológicamente del embarazo o yatrogénicamente por las soluciones intravenosas de cristaloides.

La hipertensión es consecuencia lógica del vasoespasmo arteriolar, que conduce a una disminución de la capacidad del sistema vascular y por tanto del volumen plasmático, en oposición al aumento fisiológico gestacional (11,12). La pérdida de integridad vascular a nivel capilar y la hipoproteinemia conducen al desarrollo de edema extracelular. El edema es muy infrecuente, soliendo aparecer en el postparto.

Sistema Renal

Durante el embarazo normal, el flujo sanguíneo normal y la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) están aumentados apreciablemente. Con el desarrollo de la preeclampsia se reducen la perfusión renal y la TFG (13), ya que el endotelio glomerular es muy sensible a la vasoconstricción producida por la preeclampsia, lo que explica la constancia de la proteinuria y la lesión anatomopatológica típica: la endoteliosis glomerular, descrita por Sheenan en 1950 (116).

En cuanto al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en la preeclampsia se encuentran disminuidos los niveles de renina y angiotensina. Esto se debe probablemente a que este sistema en la preeclampsia está conservado y los cambios son reactivos a las modificaciones de la enfermedad sobre el volumen plasmático y la presión sanguínea (14).

Sistema de coagulación y hemático

Entre las anomalías que aparecen en estos sistemas está la trombocitopenia, la disminución del nivel de algunos factores de la coagulación en plasma y los eritrocitos pueden estar alterados mostrando formas extrañas y sufriendo hemólisis rápidamente.

La trombocitopenia está producido por el estado de hipercoagulabilidad, que produce un secuestro plaquetario en la pared vascular (15,16). La trombocitopenia que acompaña la preeclampsia puede asociarse a destrucción de hematíes a su paso por arteriolas y capilares, caracterizadas por esquizocitosis, esferocitosis, reticulocitosis, hemoglobinuria y a veces hemoglobinemia (17).

Por otro lado, la hipercoagulabilidad fisiológica del embarazo se acentúa con la preeclampsia. La antitrombina III se encuentra más disminuida en mujeres con preeclampsia que en mujeres normotensas (18,19). La fibronectina se encuentra elevada (19,20). El inhibidor de la proteína C parece también disminuir por la calicreína, la cual aumenta debido a la activación de la vía intrínseca de la coagulación. El alargamiento del tiempo de la trombina y el aumento de los productos de degradación del fibrinógeno pueden desembocar en un síndrome de coagulación intravascular diseminada (18).

Sistema Hepático

La lesión vascular a nivel hepático conduce al desarrollo de manifestaciones en epigastrio o vómitos. La lesión más frecuente es la necrosis hepatocelular con depósitos de fibrina que producen elevación de las transaminasas. La elevación sérica de las enzimas hepáticas se acompaña generalmente de trombocitopenia (21).

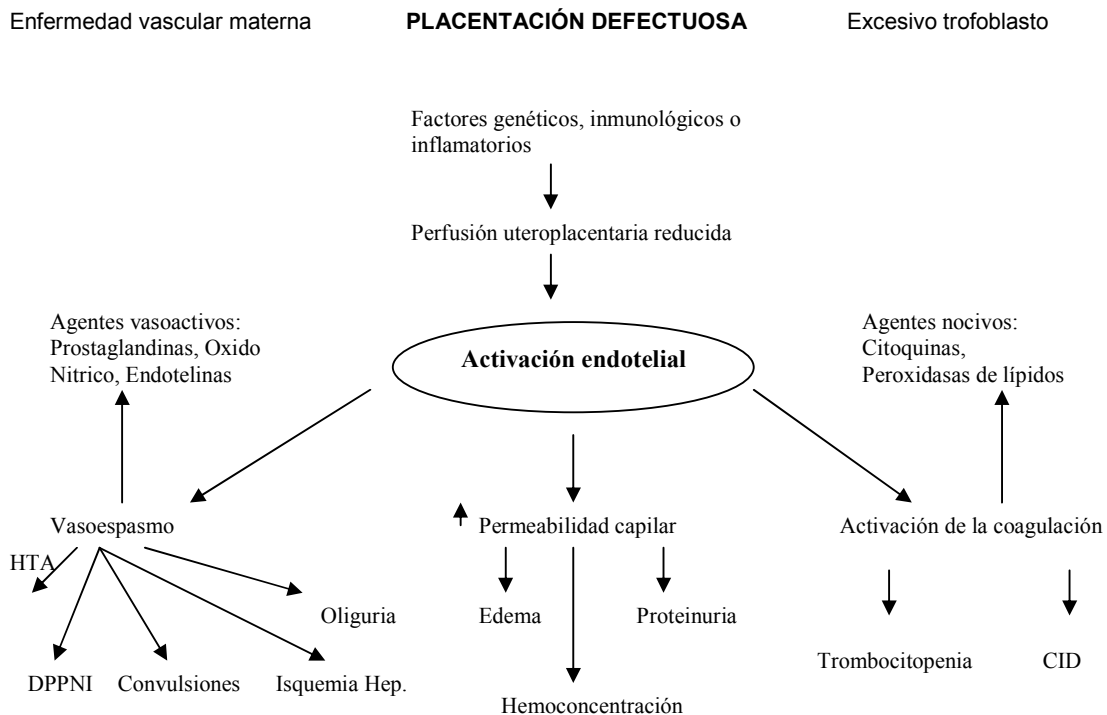


Figura 1. Fisiopatología de la preeclampsia

La asociación de necrosis hepática, trombocitopenia y hemólisis se ha definido como síndrome de HELLP caracterizado por: Hemoglobina (Hb) < 10 g/dl; Bilirrubina (BR) > 1,2 mg/dl; LDH > 70 UI/l y plaquetas < 100.000/ul.

Sistema Neurológico

El sistema vascular cerebral es extremadamente sensible en la preeclampsia, y el grado de vasoespasmo no siempre se correlaciona con las cifras de tensión arterial. Esto hace que la encefalopatía en la preeclampsia no pueda considerarse como una encefalopatía hipertensiva, pues no existe evidencia de que la hipertensión grave en otras entidades conduzca a convulsiones (22,23).

Además del riesgo de convulsiones y hemorragia cerebral, el área occipital presenta un porcentaje mayor de manifestaciones clínicas como fotopsias, escotoma y ceguera cortical transitoria, al ser una zona intermedia de dos territorios vasculares (22).

1.5.- DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA PREECLAMPSIA

Dados los importantes efectos que la enfermedad hipertensiva del embarazo tiene, tanto para la madre como para el feto, se considera de gran interés poder determinar qué gestantes presentan un mayor riesgo de desarrollar esta complicación a fin de poder realizar un seguimiento más estrecho de estas pacientes, lo que permitirá racionalizar los recursos a emplear y administrar las medidas profilácticas disponibles con objeto de prevenir la progresión de la enfermedad y, por tanto, mejorar los resultados obstétricos perinatales.

Tensión arterial

La determinación de la presión arterial juega un papel central en esta estrategia y es una medida ampliamente extendida en el control prenatal.

El “test de la rodada” (test de Gant): que consiste en tomar la presión arterial diastólica en la semana 30 de gestación, en decúbito lateral y luego en decúbito supino. La prueba es positiva si la presión arterial aumenta más de 20 mm de Hg.

Marcadores bioquímicos

Existen determinados marcadores bioquímicos, muchos de ellos en estudio, que podrían servir como marcadores precoces, presentes en el suero materno antes de que ésta presente síntomas.

Entre estos marcadores se encuentran: la inhibina y activina A (25,26), calcio urinario, la homocisteína, la PAPP-A, la β -HCG, la PCR, el BNP, el ácido úrico, la creatinina, la cistatina C, el colesterol y el calcio sérico.

Acerca de la inhibina y activina A, un estudio sobre 689 mujeres de bajo riesgo confirma que la asociación de la inhibina a la presencia de notch bilateral en las arterias uterinas en el estudio ecográfico, mejora la sensibilidad del 27% al 60%; siendo mejor el empleo combinado de ambas en el diagnóstico de preeclampsia y preeclampsia de inicio precoz, que su empleo aislado (26).

La presencia de una concentración de calcio urinario de 12 mg/dl o menor en la orina de 24 horas tiene un valor predictivo positivo del 85% y negativo del 91% para el diagnóstico de preeclampsia, teniendo la misma sensibilidad la determinación calcio/creatinina en una muestra aislada que en orina de 24 horas. Este fenómeno parece que se produce desde etapas tempranas de la gestación y persiste a lo largo de la misma.

En cuanto a la PAPP-A, la β -HCG, la PCR, el BNP, el ácido úrico, la creatinina, la cistatina C, el colesterol y el calcio sérico se comentarán más adelante, puesto que son tema de estudio en este trabajo.

Marcadores ecográficos

A consecuencia de la alteración de la placentación que ocurre en la preeclampsia, la onda de velocidad de flujo (OVF) sufre modificaciones a lo largo de la gestación.

En 1983, Campbell estableció la aplicabilidad clínica del estudio doppler uterino. Sugirió que la inadecuada invasión trofoblástica de las arterias espirales se traduce en la modificación de la OVF de la arteria uterina, lo que tiene valor predictor en determinadas complicaciones de la gestación entre las que se encuentra la preeclampsia (24).

El fallo en el establecimiento de una circulación uteroplacentaria de baja resistencia es el hecho sobre el que se basa el cribado de la preeclampsia y sus complicaciones asociadas mediante el estudio de la circulación uterina.

1.6.- PREVENCIÓN

La justificación de las intervenciones para evitar una enfermedad depende de su prevalencia y costes para el individuo y la comunidad. El éxito de una intervención preventiva depende de la posibilidad de reconocer estadios precoces de la enfermedad por medio de pruebas predictivas fiables y aceptables.

Los trastornos hipertensivos se consideran una de las complicaciones médicas más frecuentes de la gestación, con una incidencia en torno al 5-10 % en función del país, región, etc. Constituyen una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, tanto materna como fetal y neonatal.

En la prevención de cualquier enfermedad existen tres niveles: prevención primaria, secundaria y terciaria. La prevención primaria representa el conjunto de medidas posibles para que no se inicie la enfermedad, y se han demostrado algunos factores de riesgo claros para los estados hipertensivos del embarazo, como la raza, antecedentes

personales o familiares, nuliparidad, gestación múltiple, etc., los cuales son poco o nada modificables. Otros factores de riesgo son comunes a otras enfermedades, como la obesidad, estrés, hipertensión crónica, etc. De todo esto deducimos que la prevención primaria de estos trastornos es muy limitada.

La prevención secundaria es aquella que interviene antes de que aparezca el cuadro clínico, y sería este el nivel que más interesaría desarrollar en este grupo de patologías, generando un gran debate en el momento actual. La preeclampsia reúne muchos de los criterios que establece la OMS para que una enfermedad sea considerada como adecuada para la aplicación de un programa de cribado, pero no todos, fallando dos condiciones importantes (27): seguimos sin conocer la evolución natural de la enfermedad (su evolución desde la fase asintomática hasta la sintomática) y no disponemos de un tratamiento etiológico (sólo disponemos de un tratamiento sintomático, ya que por ahora el único tratamiento efectivo es terminar con la gestación).

Las pruebas de detección de la preeclampsia han ido evolucionando con el tiempo gracias a un mejor conocimiento de los factores implicados en su desarrollo. Primeramente, las pruebas utilizadas se basaban en la detección de signos clínicos bien conocidos de forma temprana (hipertensión, proteinuria, aumento de peso, incremento de la reactividad vascular, etc). Las pruebas actuales intentan ir más allá (28,29), intentando detectar el fracaso en la placentación, la disminución de la perfusión útero-placentaria, las alteraciones propias de la coagulación o la disfunción endotelial, estando muchas de estas pruebas en fase de investigación. Ninguno de estos tests reúne por el momento la suficiente sensibilidad y especificidad para poder ser aplicados como método de cribado de forma eficaz y eficiente en la práctica obstétrica.

Un problema muy importante y común a todas estas pruebas disponibles, es su utilización en los diferentes cuadros clínicos que pertenecen a la entidad de los estados hipertensivos del embarazo, englobándose en este epígrafe patologías que, con similares manifestaciones clínicas y un nexo común, como lo es la hipertensión arterial, presentan una etiología y patogenia completamente diferentes, y un complicado origen multifactorial (30).

Además de todo esto, una vez conseguido un adecuado método de cribado, precisaríamos una profilaxis eficaz para evitar su desarrollo. En la actualidad, contamos con dos estrategias en este sentido ampliamente evaluadas: la administración de aspirina a bajas dosis y la utilización de suplementos de calcio en estas gestantes de riesgo. El meta-análisis Cochrane respecto al suplemento de calcio, evidencia solamente un claro beneficio sobre población de riesgo con ingesta insuficiente de calcio (31), y con respecto a la administración de aspirina a bajas dosis observa una disminución de la incidencia de preeclampsia del 15%, no existiendo en este punto una evidencia suficiente para realizar recomendaciones claras (32).

La prevención terciaria es aquella que intenta minimizar las repercusiones una vez que ya se ha instaurado el cuadro clínico, y desgraciadamente, en la práctica clínica actual, continúa siendo el nivel más eficaz para prevenir las complicaciones de los estados hipertensivos del embarazo (33).

Por todo esto, y debido a la importancia que representan estos trastornos hipertensivos del embarazo en la práctica clínica actual, debemos continuar investigando acerca de este grupo heterogéneo de patologías; y para mejorar tanto su diagnóstico precoz, como las expectativas de prevención y, por supuesto, tratamiento, parece que la línea más prometedora continúa siendo el estudio de la complicada fisiopatología de este conjunto de trastornos.

El objetivo del estudio, es determinar la posible alteración de los siguientes marcadores bioquímicos: la PAPP-A, la β -HCG, PCR, BNP, ácido úrico, colesterol, creatinina, cistatina C y calcio sérico en el primer trimestre de embarazo, antes de que la clínica sea manifiesta, y de esa manera, podrían ser utilizados como marcadores precoces de la preeclampsia.

2.- PAPP-A Y PREECLAMPSIA

Introducción

La proteína plasmática-A asociada al embarazo (PAPP-A) es una enzima fijadora de cinc perteneciente a la superfamilia de las metaloproteinasas, de alto peso molecular, identificada por primera vez como proteína circulante en suero en mujeres en avanzado estado gestacional, y aislada por primera vez por Lin y colaboradores (34-35). El gen que codifica para su síntesis se encuentra en el brazo largo del cromosoma 9. En el embarazo es producida por la placenta y la decidua y es secretada al compartimento materno. Recientemente ha sido identificada como una proteasa de la proteína de unión del factor de crecimiento insulinoide-4 (IGFBP-4 proteasa), que actúa en la interfase maternofoetal degradando a la IGFBP-4 y por ende incrementando la biodisponibilidad de los factores de crecimiento insulinoides (IGF) libres en la placenta, promoviendo así la invasión trofoblástica hacia la decidua materna mediada por el IGF-II y, probablemente, modulando la regulación que ejerce el IGF-I sobre la esteroidogénesis y sobre el transporte de glucosa y aminoácidos en las vellosidades placentarias (35).

La PAPP-A es producida por el trofoblasto placentario secretado desde el día 21 del embarazo. Sus niveles en suero materno aumentan rápidamente doblando sus valores en 6 días, durante el primer trimestre (Figura 2). En los embarazos normales su concentración se eleva con la edad gestacional hasta el momento del parto, momento a partir del cual sus niveles descienden rápidamente, con una vida media de 3-4 días (36).

Además del tejido placentario, la PAPP-A se presenta en una amplia variedad de tejidos y órganos reproductores, como en las células de la granulosa y en el líquido folicular ovárico, en la mucosa de la trompa de Falopio, en la mucosa cervical y endometrial, en los testículos y en el líquido seminal (37); y no reproductores, como el riñón y el colon (38), pero en concentraciones mucho más bajas que en la gestación.

La PAPP-A es secretada también por osteoblastos y por las células musculares lisas vasculares.

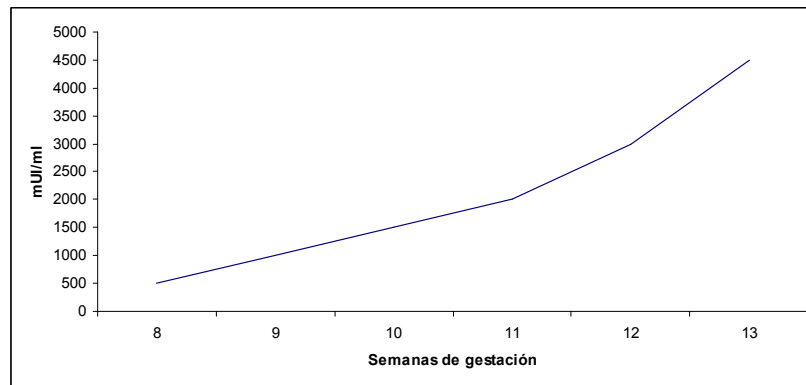


Figura 2. Niveles de PAPP-A en gestación

La función biológica de la PAPP-A en la reproducción es aún desconocida. Algunos autores sugieren que tiene un papel importante en el fenómeno de reconocimiento molecular asociado al crecimiento y función placentaria. La PAPP-A puede servir para inhibir la respuesta inmune materna hacia el espermatozoides y el óvulo fertilizado (39) y, cuando la placenta está establecida, la PAPP-A se une a las microvellosidades del sincitiotrofoblasto para evitar el reconocimiento inmunológico materno (40).

La determinación de la PAPP-A tiene utilidad en el cribado de síndrome de Down fetal en el primer trimestre de embarazo, de forma que una disminución de los valores circulantes se relaciona con una función placentaria anómala. También se ha estudiado y se está investigando la asociación de niveles séricos de PAPP-A bajos con la muerte fetal, la amenaza de aborto, parto pretérmino, crecimiento intrauterino retardado (CIR), diabetes gestacional, desprendimiento de placenta, trastornos hipertensivos del embarazo y algunos síndromes genéticos.

La actual consideración de la PAPP-A como nuevo marcador inflamatorio y como metaloproteasa proateroesclerótica, está provocando la ampliación del campo de investigación de esta proteína en patologías no gestacionales, como el asma (41), el trasplante renal (42) y patologías cardiovasculares. Ya se ha demostrado en varios estudios que los valores circulantes de PAPP-A son más elevados en los pacientes con

síndrome coronario agudo que en los que tienen enfermedad coronaria estable o en los sanos (43).

PAPP-A y preeclampsia

En varios estudios recientes se ha demostrado la asociación entre los niveles bajos de la PAPP-A en el suero materno de la gestante en el primer trimestre y el posterior desarrollo de complicaciones a lo largo del embarazo, como la aparición de preeclampsia, desprendimiento de placenta o de crecimiento intrauterino retardado.

Nicolaidis et al. en el año 2000 realizó un estudio con 5.297 gestantes a las que se les ofreció el test de cribado del primer trimestre, basado en la combinación de la medición del pliegue nucal y los valores de β -HCG y PAPP-A en suero materno, para valorar el riesgo individual de cada paciente (44). Después se realizó una búsqueda en la base de datos, identificando las gestaciones simples y se estudiaron las complicaciones halladas en estas pacientes, identificando cuáles eran y estudiando más detalles sobre su evolución. El estudio demostró que los valores de PAPP-A en suero materno, a las 10-14 semanas de gestación, son menores en gestaciones que acaban en aborto o que van a desarrollar hipertensión gestacional o retraso del crecimiento intrauterino, y en aquellas pacientes en las que existía diagnóstico de diabetes mellitus o desarrollaron posteriormente diabetes gestacional.

En el año 2002 el grupo de trabajo de Gordon Smith, de la Universidad de Cambridge, realizó un estudio multicéntrico con 8.839 pacientes, para evaluar la posible asociación entre el riesgo de desarrollar eventos adversos perinatales y su relación con la concentración en suero materno de la PAAP-A en el primer trimestre de embarazo. Mediante un estudio de cohortes prospectivo observaron como, las mujeres que presentaban valores de PAAP-A por debajo del percentil 5 en la semana 8-14 de gestación, tenían un riesgo elevado de CIR, parto pretérmino, preeclampsia (OR= 2,9; IC 95%, 1,6-5,5) y fetos muertos. Este estudio llega a la conclusión de que la concentración de la PAPP-A, como proteína específica del trofoblasto que regula la función IGF, es altamente predictiva de posteriores complicaciones perinatales en la gestación. Esta observación implica que estos eventos adversos que aparecen al final

del embarazo, pueden ser determinados en el primer trimestre, cuando el control del sistema IGF es crítico para el correcto desarrollo placentario y que mujeres con alto riesgo de desarrollar complicaciones perinatales como la preeclampsia pueden ser identificadas en etapas tempranas del embarazo (45).

Entre los estudios más recientes, destacan el realizado por Zwahlen et al, en el que compara la alteración de marcadores placentarios versus marcadores no-placentarios en el primer trimestre en mujeres gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia, observando una clara asociación de niveles bajos de la PAAP-A con la preeclampsia, y niveles elevados de inhibina A y activina A con la misma (46).

Spencer y colaboradores publicaron en el año 2008, un estudio casos-control que comparó los niveles de la PAPP-A en el primer trimestre (11-13 semanas de gestación) entre 47.770 gestantes sanas y 224 gestantes que desarrollaron preeclampsia, obteniendo niveles significativamente más bajos en PAPP-A en las pacientes preeclámpsicas. A pesar de estos resultados, no considera que la PAPP-A, como marcador aislado, sea un fuerte marcador predictivo de la preeclampsia, añadiendo la necesidad de asociarlo a un estudio eco-Doppler de las arterias uterinas en el primer y/o segundo trimestre de gestación (47).

Con respecto a los estudios realizados combinando la determinación de la PAPP-A y el estudio Doppler, caben destacar los publicados por Pilalis et al, en el año 2007, y el de Spencer et al también publicados ese mismo año.

Pilalis et al, realizaron un estudio prospectivo con 878 gestantes a las que siguieron su evolución durante todo el embarazo. A todas se les determinó los niveles de PAPP-A y el IP de las arterias uterinas mediante estudio Doppler, en el primer trimestre del embarazo (11-14 semanas). El IP de la arteria uterina ≥ 95 percentil y la PAPP-A ≤ 10 percentil predijeron el 23 % de los casos de preeclampsia y el 43% de los casos de abruptio placentae. Obteniendo como conclusión que la combinación de la historia materna con el estudio Doppler de las arterias uterinas y los niveles de la PAPP-A obtiene mejores resultados predictivos que cuando se utilizan por separado (48).

En el estudio de Spencer y colaboradores evaluaron las medidas de la PAPP-A y la proteína placentaria 13 (PP-13) en el primer trimestre y el IP de las arterias uterinas en el segundo trimestre de gestación en pacientes sanas y pacientes con preeclampsia, obteniendo como resultados, un mayor valor predictivo de preeclampsia al asociar los datos obtenidos de la asociación de los valores de la PP-13 junto con el Doppler (49).

3.- β -HCG Y PREECLAMPSIA

Introducción

La evolución del conocimiento de la naturaleza biológica, fisiológica y química de la HCG ocupa un lugar importante en la historia de la obstetricia.

Resulta interesante señalar que se descubrió por primera vez en la especie humana y que la formación de dicha hormona está limitada a los primates. A Hirose (1919) se atribuye la demostración de un efecto trófico de fragmentos de tejido placentario humano sobre los ovarios y el útero del conejo; asimismo, la demostración de la hormona del embarazo en la orina de mujeres embarazadas por Ascheim y Zondek (1972) forjó las bases para la consideración original de la detección de HCG en la orina como una prueba de embarazo (50). En 1938 Gey y colaboradores establecieron el origen placentario de la HCG (51); estos autores demostraron la producción de la hormona por células del trofoblasto mantenidas en cultivo tisular.

La HCG es una hormona glucoproteica que se produce casi exclusivamente durante el embarazo, en el sincitio de la placenta, con actividad biológica idéntica a la de la hormona luteinizante (LH).

Se trata de una glucoproteína con un elevado contenido de hidratos de carbono (30%), la molécula es un heterodímero, compuesto por 2 subunidades distintas, designadas como alfa y beta, que están unidas por enlaces no covalentes, y se mantienen unidas mediante fuerzas electrostáticas e hidrofóbicas. No existe actividad biológica intrínseca de las subunidades separadas.

La síntesis de las cadenas alfa y beta de la HCG se regula independientemente. Un solo gen codifica las subunidades alfa, sin embargo existen ocho genes separados, en el cromosoma 9, que codifican la β -HCG. La tasa de síntesis de las subunidades beta es limitante en la formación de la molécula completa de la HCG ya que hay un exceso de subunidades alfa de la HCG en la placenta y en el plasma de las mujeres

embarazadas, en tanto que las subunidades beta de la HCG están presentes en el plasma en cantidades pequeñas e indetectables. La molécula completa de HCG se sintetiza principalmente en el sincitiotrofoblasto. Es posible, que la GnRH que se produce en los citotrofoblastos actúe de forma paracrina a nivel del sincitiotrofoblasto estimulando la secreción de HCG de modo análogo a la estimulación de la liberación hipofisaria de LH por parte de la GnRH hipotalámica. Además, se piensa que la interleuquina 6 que se produce en los trofoblastos también estimula la síntesis de HCG (52).

En el momento de la invasión trofoblástica en el endometrio por parte del blastocisto, las células trofoblásticas sincitiales secretan gonadotropina coriónica en los líquidos maternos. La secreción de esta hormona puede empezar a comprobarse ocho días después de la ovulación, precisamente cuando el huevo se implanta en el endometrio. Después, el ritmo de secreción aumenta con rapidez, para alcanzar el máximo al cabo de unas seis a nueve semanas después de la ovulación; y disminuye hasta un valor relativamente bajos a las dieciséis a veinte semanas después de la ovulación (Figura 3).

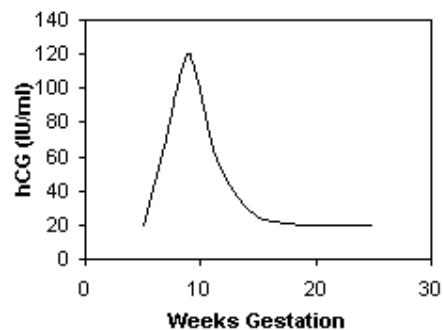


Figura 3. Niveles de β -HCG en gestación

El papel mejor conocido de la HCG en el embarazo, es el rescate y mantenimiento de la función del cuerpo lúteo durante las etapas iniciales en la gestación, esto es, la producción continua de progesterona. La gonadotropina coriónica producida por el trofoblasto sirve para rescatar el cuerpo lúteo y promover la formación de progesterona por el ovario hasta el momento en que el trofoblasto pueda sintetizar cantidades suficientes de progesterona con el fin de mantener el embarazo.

Parece existir otra importante función de la HCG, y es su papel en la diferenciación sexual masculina. La secreción de testosterona testicular fetal es máxima en el mismo estadio de la gestación en el que la tasa de secreción placentaria de HCG alcanza sus mayores niveles. Así, en un momento crítico en la diferenciación sexual del feto masculino, la HCG en el plasma fetal actúa como un sustituto de la LH y estimula la síntesis de testosterona por las células de Leydig de los testículos fetales y promueve así, la diferenciación sexual masculina.

β-HCG y preeclampsia

La hipertensión gestacional y el retraso del crecimiento intrauterino son la consecuencia de la dañada placentación esperada por la inadecuada invasión del trofoblasto en las arterias espirales. Niveles bajos de las proteínas placentarias en suero materno, a las 10-14 semanas de embarazo, pueden ser un marcador de la inadecuada placentación y esto, puede ser la explicación, de la asociación de niveles bajos de β-HCG y el posterior desarrollo de la hipertensión inducida por el embarazo y el retraso de crecimiento intrauterino.

En cuanto a los estudios realizados acerca de la relación que puede existir entre la β-HCG y la preeclampsia, los resultados obtenidos hasta el momento actual no son muy concluyentes.

En el estudio, ya comentado anteriormente en relación con la PAPP-A, realizado en el año 2000 por Nicolaides y colaboradores (44), se vio que los niveles de β-HCG en suero materno disminuyen en los embarazos que, posteriormente, desarrollarán complicaciones gestacionales, como aborto, CIR, HTG o diabetes gestacional, con diferencias significativas en aquellas que presentaban HTG y diabetes gestacional.

En el otro estudio, también ya comentado anteriormente, con referencia a la PAPP-A y la preeclampsia, publicado por la Universidad de Cambridge en el año 2002 (45), se vio que los niveles de β-HCG no tenían valor predictivo para el posterior desarrollo de preeclampsia u otras complicaciones perinatales.

En el trabajo publicado en el año 2006 por el grupo mejicano de Roiz-Hernández, se estudió el valor predictivo de preeclampsia de la β -HCG en el segundo trimestre en una población general sin factores de riesgo de patología hipertensiva gestacional, obteniéndose resultados concluyentes, considerando la β -HCG en el segundo trimestre como un factor predictor de la preeclampsia (53).

En los recientes estudios publicados se siguen obteniendo resultados controvertidos. Así, Canini y colaboradores en el trabajo publicado en el 2008 (54), en el que estudian la relación de la PAPP-A y la β -HCG en el primer trimestre con el desarrollo posterior de CIR o preeclampsia, en el análisis multivariable encuentran que la β -HCG es factor predictor independiente de la HTG y la preeclampsia.

Sin embargo los estudios publicados por Spencer y colaboradores (47) y el grupo de trabajo de Toal de la Universidad de Toronto (55), no obtienen resultados estadísticamente significativos al relacionar los niveles en suero materno de β -HCG y la preeclampsia en el primer trimestre y en el segundo trimestre respectivamente.

4.- PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) Y PREECLAMPSIA

Introducción

La PCR fue descubierta por William Tillett y Thomas Francis en el Instituto Rockefeller, y debe su nombre a la capacidad para precipitar el polisacárido C del estreptococo pneumoniae. Esta proteína pertenece a la familia de las pentaxinas, posee cinco subunidades idénticas codificadas por un solo gen ubicado en el cromosoma 1; estas unidades se asocian para formar una pentámera estable, con un peso molecular de aproximadamente 118 KD.

La PCR es un reactante de fase aguda que se incrementa ante la presencia de un proceso inflamatorio. Es sintetizada por los hepatocitos y se encuentra normalmente como un constituyente traza de plasma. Los valores normales en suero son de 0,02-0,20 mg/dl en el adulto y se determina mediante nefelometría entre otros métodos. El rediseño de la determinación de la PCR, con una mejora sustancial en la sensibilidad mediante el uso de nuevos ensayos de inmunoanálisis y quimioluminiscencia sumado a la automatización del test, han permitido obtener una prueba denominada “ultrasensible”.

Investigaciones previas han demostrado que la PCR normalmente estimula el sistema del complemento por vía alterna y se han relacionado sus incrementos durante traumatismos y sepsis con incremento de la morbi-mortalidad, sobre todo en pacientes con pancreatitis agudas. La PCR ha sido utilizada en investigaciones, como diagnóstico temprano de sepsis neonatal y se ha correlacionado de manera significativa con la presencia de bacterias gramnegativas en pacientes infectados. Asimismo, ha sido utilizada como parámetro de detección de infecciones, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 77%. También ha sido notable el creciente interés en la determinación sérica cuantitativa de la PCR en pacientes inmunocomprometidos, que cursan con un episodio febril. En pacientes oncológicos

se ha demostrado la estabilidad de la PCR durante el proceso neoplásico, la quimioterapia y la transfusión de derivados sanguíneos (57).

Por otro lado, se ha determinado que la PCR es un indicador confiable de infección en meningitis, pielonefritis, infección del tracto respiratorio alto y de algunas enfermedades malignas y se ha mencionado que una concentración sérica elevada de la misma es una evidencia inequívoca de un proceso de daño tisular y, por ser inespecífica, sus valores pueden ser interpretados con la asociación del cuadro clínico.

PCR y preeclampsia

En los últimos años se han publicado numerosos estudios acerca de la relación entre la PCR y la patología cardiovascular. Se ha demostrado que una PCR marginalmente elevada constituye un factor de riesgo independiente para un infarto de miocardio. En los pacientes con un infarto agudo de miocardio, sin otras causas para una elevación anormal, la PCR elevada representa un riesgo adicional. Asimismo, también se ha demostrado una fuerte asociación entre los niveles elevados de PCR en la sangre y el riesgo de aparición posterior de hipertensión, lo que indica que los niveles de PCR están asociados temporalmente con el futuro desarrollo de hipertensión.

En cuanto a la asociación de la PCR y la preeclampsia, según varios estudios recientes la PCR puede jugar un papel importante en la respuesta inflamatoria característica de la preeclampsia (62).

En la embarazada con preeclampsia se ha observado una exagerada respuesta inflamatoria con respecto a la embarazada normotensa. Así, en la gestante con preeclampsia se activan una serie de factores de inflamación como los leucocitos, los radicales libres de oxígeno, citoquinas, el factor- α de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleuquina 6 (IL-6). La elevación de la PCR en esta respuesta inflamatoria sistémica, es un tema controvertido que está llevando a la realización de numerosos estudios de investigación (58, 60).

Teran et al, en un estudio casos-control, concluyeron que la PCR era un 66% mayor en mujeres con preeclampsia que en los controles. Wolf et al, en un estudio prospectivo casos-control demostró que las mujeres con una PCR $> 4,1$ mg/L presentaban más riesgo de preeclampsia que las mujeres con una PCR $< 1,1$ mg/L, y en el año 2004 Qiu et al, en otro estudio prospectivo, confirmaron este hecho (61).

Por tanto, se podría afirmar que la PCR juega un papel importante como marcador de la preeclampsia. El tema que continúa en estudio es si la PCR podría ser empleada como marcador precoz de la preeclampsia en el primer trimestre del embarazo.

Tjoa et al, publicaron un trabajo en el año 2003, con 107 mujeres sin factores de riesgo de preeclampsia, en las que determinaron la PCR en el primer trimestre de la gestación, mostrando una clara elevación de la PCR en las 6 mujeres que desarrollaron preeclampsia y confirmando el valor predictor de la PCR para la preeclampsia (59).

5.- PÉPTIDO B NATRIURÉTICO (BNP) Y PREECLAMPSIA

Introducción

El péptido tipo B natriurético (BNP) es una neurohormona cardíaca liberada desde la membrana granular en los ventrículos cardíacos en respuesta al aumento de la volemia, al aumento de la presión miocárdica y a diferentes problemas fisiopatológicos cardíacos, como es la insuficiencia cardíaca. El sistema de los péptidos natriuréticos y el de la renina-angiotensina interaccionan regulando la presión arterial.

Los péptidos natriuréticos (ANP, BNP, CNP) ejercen sus efectos biológicos ligándose a receptores específicos en las superficies celulares endoteliales, epiteliales y de las células musculares de los vasos. El péptido tipo A natriurético (ANP) y el BNP, se unen a un receptor ligado a la guanilil-ciclasa, el receptor RPN-B. Los tres péptidos son eliminados de la circulación por el receptor RPN-C y degradados por la enzima endopeptidasa neutra 24.11 (EPN). Los receptores RPN-A, RPN-B, RPN-C, actuando a través de la guanosina-trifosfato (GTP) incrementan la generación del GMP cíclico (GMPc), siendo esta sustancia la responsable del efecto natriurético, de la vasodilatación arterial y venosa al abrir los canales de potasio y facilitar la hiperpolarización vascular, así como la liberación de la endotelina. La endopeptidasa neutra es una metaloenzima ligada a la membrana la cual contiene zinc en su centro activo, el cual funciona degradando los péptidos endógenos. Esta enzima, que es la principal de los péptidos vasodilatadores, incluyendo al ANP, BNP, CNP, sustancia P, bradiquinina y adrenomodulina, se localiza principalmente en el riñón (65).

Los niveles del BNP están elevados en las enfermedades relacionadas con el deterioro de la función cardíaca, especialmente la ventricular izquierda.

El BNP es sintetizado como pro-hormona denominada proBNP. Tras la estimulación de los cardiomiocitos, el proBNP es escindido por una proteasa en proBNP inactivo (NT- proBNP) y la hormona biológicamente activa BNP. Ambos péptidos son liberados a la circulación sanguínea. La vida media biológica del NT-proBNP es de 60-120 minutos y la del BNP es de 20 minutos.

En base al conocimiento que el BNP plasmático se incrementa en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), numerosos estudios han sido dirigidos a estimar su valor diagnóstico y su utilidad en la ICC. Davis et al han reportado que la elevación del BNP es un excelente discriminador de la disnea cardíaca y no cardíaca. Harrison et al demuestran que el BNP es capaz de predecir futuros eventos cardíacos en los pacientes que ingresan por disnea a las emergencias. De Lemos et al señalan que la elevación de BNP predice la mortalidad a lo largo del espectro de los síndromes coronarios agudos (66).

BNP y Preeclampsia

Como ya se ha comentado anteriormente, los cambios producidos por la preeclampsia en el sistema cardiovascular se relacionan básicamente con una mayor poscarga cardíaca causada por hipertensión. La hipertensión es consecuencia lógica del vasoespasma arteriolar, que produce una disminución de la capacidad del sistema vascular y por tanto del volumen plasmático, en oposición al aumento fisiológico gestacional. Estos cambios van a producir una modificación de la estructura y función del ventrículo izquierdo, reflejándose en un aumento de los niveles en plasma del ANP y BNP. Este hecho ha sido motivo de estudio en los últimos años (69-71).

Así Borghi et al concluyen que la determinación del BNP puede ayudar a discriminar a las pacientes con preeclampsia con repercusión de la función ventricular (72). Itoh et al detectaron un aumento significativo del BNP en mujeres con preeclampsia en comparación con mujeres con gestación normal y en no gestantes (73). Pouta et al también demostraron un aumento de los péptidos natriuréticos en mujeres con preeclampsia, con mayor elevación en gestantes con preeclampsia severa (67). Okuno et al demostraron un aumento de los niveles de BNP en comparación con los niveles

de BNP de estas mismas mujeres en el periodo puerperal (68). Resnik et al, en un estudio realizado en el año 2005 con 118 mujeres embarazadas con control de niveles en plasma del BNP desde el primer trimestre del embarazo hasta el momento del parto, obtuvieron como resultados concluyentes una disminución del BNP (< 200 pg/ml) en las gestantes sanas, y un aumento en las gestantes con preeclampsia, siendo este aumento más marcado en preeclampsia severa (66).

En conclusión, la preeclampsia puede ir asociada a alteraciones en la función y estructura del ventrículo izquierdo así como a alteraciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos. La determinación de los péptidos natriuréticos en plasma puede tener importantes implicaciones para el manejo de las pacientes con preeclampsia, ya que la elevación de éstos, nos indicará la necesidad de un control más estrecho de estas pacientes por la disfunción cardíaca que pueden presentar.

6.- ÁCIDO ÚRICO Y PREECLAMPSIA

Introducción

El ácido úrico es el producto final del metabolismo purínico, es sintetizado por la enzima xantina oxidasa en el hígado (Figura 4). Las purinas que lo generan proceden de los alimentos ingeridos y de la producción del propio organismo. Las purinas ingeridas en la dieta corresponden aproximadamente a un 20 % de la uricemia de un sujeto. El resto está dado por un balance entre lo que se produce metabólicamente y lo que se excreta. El 90% del ácido úrico es filtrado por el riñón en los túbulos proximales; luego es resecretado en un 50% en el asa ascendente.

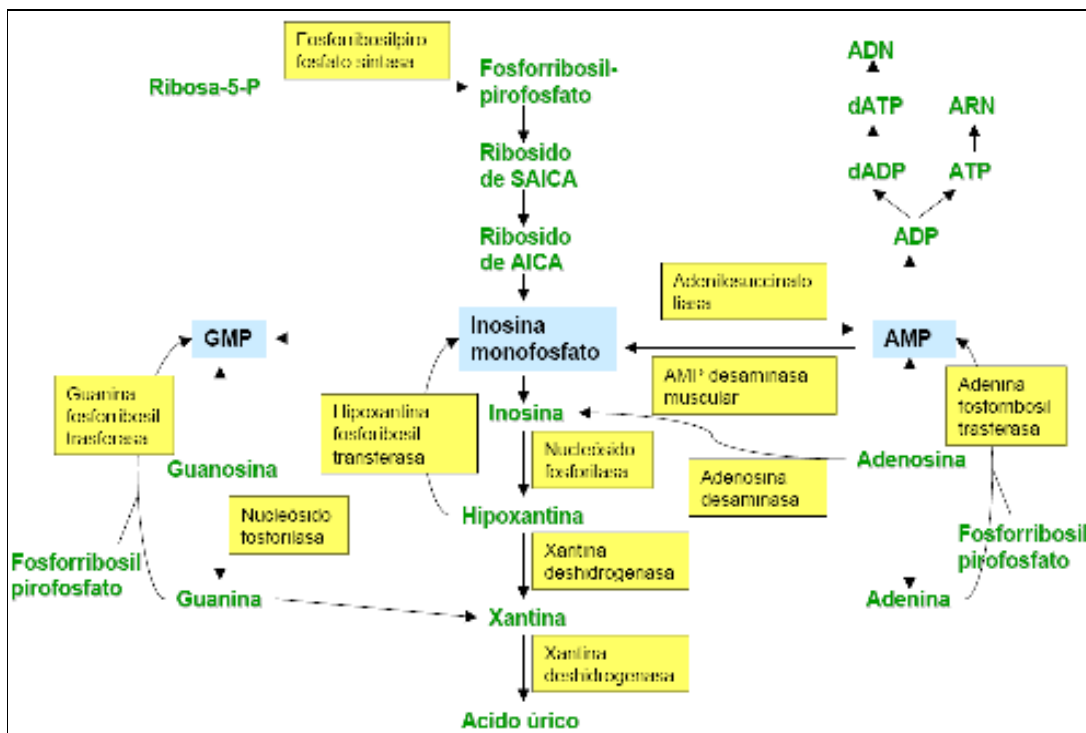


Figura 4. Metabolismo de las purinas

Los valores normales en las mujeres adultas son entre 2,5 y 7,5 mg/dl.

El ácido úrico puede estar aumentado en sangre en las siguientes situaciones: acidosis metabólica, alcoholismo, diabetes mellitus, dieta rica en purinas, preeclampsia, exceso

de ejercicio, fallo renal, gota, hipoparatiroidismo, lesiones graves en los tejidos, leucemia, litiasis renal, policitemia vera, psoriasis, etc.

Ácido úrico y preeclampsia

Al inicio de la gestación, el ácido úrico disminuye alrededor de un 30% aumentando posteriormente a lo largo del embarazo hasta alcanzar parámetros normales al final del mismo (74).

Múltiples estudios realizados desde los años 80 han demostrado la relación entre hiperuricemia y la preeclampsia; siendo la causa de este hecho la disminución de la filtración glomerular por la disfunción renal que aparece en la preeclampsia (74, 76, 77).

También se ha observado, en varios trabajos realizados en los últimos años, la presencia de hiperuricemia en las primeras semanas de gestación en mujeres gestantes que posteriormente desarrollarán preeclampsia, apoyando la teoría de que el ácido úrico puede ser un marcador precoz de la preeclampsia (74-75).

Por otro lado, se ha observado la posible intervención del ácido úrico en la fisiopatología de la preeclampsia, participando en el proceso inflamatorio y lesión endotelial que se producen en esta patología (78).

7.- CREATININA Y PREECLAMPSIA

Introducción

La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y normalmente filtrada por los riñones y excretada en la orina. La medición de la creatinina es la manera más simple de monitorizar la función de los riñones.

Principalmente es filtrada por el riñón, aunque una cantidad pequeña es activamente secretada. Hay una cierta reabsorción tubular de la creatinina, pero ésta es compensada por un grado más o menos equivalente de la secreción tubular. Si el filtrado del riñón es deficiente, los niveles en la sangre se elevan. Este efecto es usado como indicador de la función renal. Sin embargo, en los casos de disfunción renal severa, la tasa de separación de la creatinina será sobrestimada porque la secreción activa de la creatinina explicará una fracción más grande de la creatinina total despejada. Una creatinina y un BUN más altos de lo normal también pueden ser indicativos de deshidratación cuando el cociente de BUN a creatinina es anormal, con niveles de BUN elevándose más alto que los niveles de creatinina. Los hombres tienden a tener niveles más altos de creatinina porque tienen músculos esqueléticos más grandes que los de las mujeres

Medir la creatinina del suero es una prueba simple y es el indicador más común de la función renal. El típico rango de referencia para las mujeres es estimado de 0.5 a 1.0 mg/dL (cerca de 45 a 90 $\mu\text{mol/l}$), para los hombres es de 0.7 a 1.2 mg/dL (60 a 110 $\mu\text{mol/l}$).

La creatinina en suero estará aumentada en las siguientes circunstancias: insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, acromegalia y gigantismo activos, HTA e

hipertiroidismo. Y por la toma de fármacos como el ácido ascórbico, metildopa, levodopa y fructosa.

La creatinina en suero estará disminuida en el embarazo y en estados de caquexia por reducción de la masa muscular.

Creatinina y preeclampsia

Durante la gestación normal, el flujo sanguíneo renal y el índice de filtración glomerular están aumentados apreciablemente. Con el desarrollo de la preeclampsia, se reduce la perfusión renal y la filtración glomerular.

En la mayoría de las mujeres preeclámpsicas, la filtración glomerular de leve a moderadamente disminuida parece ser el resultado del menor volumen plasmático que conduce a valores de creatinina plasmática de dos veces los esperados en el embarazo normal. Sin embargo, en algunos casos de preeclampsia grave, la afectación renal es profunda y la creatinina plasmática puede estar elevada varias veces sobre los valores normales sin embarazo o hasta 2-3 mg/dl. Es probable que esto se deba a cambios renales intrínsecos causados por vasoespasmo grande (1).

En principio, un aumento de la creatinina sérica solamente se observa cuando hay un marcado daño de las nefronas. Por lo tanto, la detección de la creatinina sérica no sería conveniente para detectar estados tempranos de la afectación renal por preeclampsia.

En la literatura revisada para este marcador bioquímico, no se han encontrado muchos artículos que hagan referencia a la creatinina sérica como factor predictor de la preeclampsia. Y los que lo estudian no consiguen resultados concluyentes. Sí que aparecen más estudios haciendo referencia a la creatinina urinaria o al cociente albúmina/creatinina (79).

Côté AM et al, publicaron en mayo de 2008 una revisión completa de toda la literatura al respecto desde 1980 hasta 2007, en la que concluye que tanto la creatinina como la proteinuria son marcadores insuficientes para predecir la preeclampsia (80).

8.- CISTATINA C Y PREECLAMPSIA

Introducción

La cistatina C es una proteína no glicosilada producida por las células nucleadas, que se filtra libremente en el glomérulo y es catabolizada en los túbulos proximales.

La cistatina C es un inhibidor endógeno de la cistein-proteasa que pertenece al tipo 2 de la superfamilia de las cistatinas. Su forma madura y activa está constituida por una sola cadena polipeptídica no glicosilada de 120 aminoácidos, con una masa molecular de 13,3 kDa. La cistatina C está presente en casi todos los fluidos biológicos, siendo especialmente abundante en el líquido cefalorraquídeo, plasma seminal y leche (81).

El gen que codifica la cistatina C, miembro de la familia de genes de cistatina agrupados en el cromosoma 20p11.2, sufre una mutación puntual que da lugar a una proteína mutante, la cual en la posición 68, sustituye la leucina por la glutamina. La cistatina C mutante tiene mayor tendencia a agregarse en relación con los aumentos de temperatura (82).

El empleo de la cistatina C como marcador de la función renal es la aplicación clínica más estudiada, aunque recientemente su utilidad como posible factor de riesgo cardiovascular ha despertado también gran interés. Además la aportación de esta proteína al diagnóstico de enfermedades del sistema nervioso central ha sido igualmente objeto de estudio, debido a su presencia en el líquido cefalorraquídeo.

Cistatina C: Marcador de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG)

La TFG se considera el mejor indicador de la función del riñón y su valor se reduce antes de la aparición de los síntomas de fallo renal. La medida de sustancias endógenas para estimar la TFG es la práctica más común. La cistatina C presenta ciertas características que resultan adecuadas para su empleo como marcador endógeno de la TFG (83):

- Su producción por las células nucleadas es estable, por lo que los niveles son constantes y además no están influidos por la reacción inflamatoria de fase aguda.
- Se filtra libremente en glomérulo, no se secreta en los túbulos y no se excreta por ninguna otra vía.
- Es absorbida y catabolizada en los túbulos proximales y no hay reabsorción en la circulación sanguínea.
- Su concentración no se ve influenciada por la edad, sexo, la masa muscular o la ingesta de proteínas. Además, en su cuantificación no interfieren sustancias que pueden estar presentes en el suero, como las proteínas y la bilirrubina.

La ventaja de la cistatina C como marcador de función renal frente a otros marcadores usualmente empleados, como la creatinina sérica o la aclaramiento de creatinina, es su mayor sensibilidad a pequeños cambios del filtrado glomerular, lo que permite la detección temprana del fallo renal agudo.

Cistatina C y preeclampsia

En el desarrollo de la preeclampsia se reducen la perfusión renal y la TFG, ya que el endotelio glomerular es muy sensible a la vasoconstricción producida por la preeclampsia, lo que explica la constancia de la proteinuria y la lesión anatomopatológica típica: la endoteliosis glomerular.

En los últimos años se ha estudiado la utilidad de la determinación de la cistatina C como marcador de la alteración renal en la gestante con preeclampsia (84). Se han presentado varios estudios en los que se pone en evidencia la elevación de los niveles de cistatina C en las gestantes con preeclampsia en comparación con las mujeres gestantes sanas. Strevens et al en un trabajo realizado en el 2001, demuestra la agudeza diagnóstica de la preeclampsia mediante la determinación de los niveles séricos de la cistatina C frente a la determinación de creatinina y ácido úrico en plasma (85). Este mismo autor dos años más tarde, realiza un estudio correlacionando los niveles de cistatina C en mujeres embarazadas sanas, mujeres con hipertensión y

mujeres con preeclampsia, obteniendo como conclusión del estudio la demostración de que la cistatina C no sólo es útil como marcador precoz de la aparición de la disfunción renal en la preeclampsia, sino también, como marcador del grado de lesión glomerular, por lo que propone la cistatina C como marcador en el seguimiento de la preeclampsia (86).

9.- COLESTEROL Y PREECLAMPSIA

Introducción

El colesterol es un lípido encontrado en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo. Se encuentra en altas concentraciones en el hígado, médula espinal y cerebro, variante de la colesterina.

El nombre de colesterol procede del griego chole (bilis) y stereos (sólido), por haberse identificado por primera vez en los cálculos de la vesícula biliar.

El colesterol es un lípido esteroide, molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno, constituida por cuatro carbociclos condensados o fundidos: dos radicales metilo, una cadena alifática, un grupo hidroxilo y una insaturación entre los carbonos.

El ser humano obtiene el colesterol a través de dos vías:

Vía exógena: directamente a través de los alimentos. Los alimentos que contienen colesterol son exclusivamente de origen animal, sobre todo la yema de huevo, hígado, sesos y carnes rojas.

Vía endógena: es la síntesis en el hígado, las dos terceras partes.

La biosíntesis del colesterol tiene lugar predominantemente en el citoplasma de los hepatocitos. Los pasos principales de la síntesis del colesterol son:

- 1.- El acetil-CoA se convierte en mevalonato: la ingesta de ácidos grasos saturados de cadena larga produce hipercolesterolemia.
- 2.- El mevalonato se convierte en escualeno mediante reacciones sucesivas de transferencia de grupos prenilo.
- 3.- El escualeno se transforma en lanosterol.
- 4.- El lanosterol se convierte en colesterol en unas 21 etapas sucesivas.

El transporte del colesterol se realiza mediante lipoproteínas.

Funciones del colesterol

El colesterol es imprescindible para la vida por sus numerosas funciones:

- Estructural: como componente muy importante de las membranas plasmáticas.
- Precursor de la Vitamina D.
- Precursor de las hormonas sexuales.
- Precursor de las hormonas corticoides.
- Precursor de las sales biliares.

Hipercolesterolemia

El colesterol debe mantenerse en una concentración sanguínea o colesterolemia apropiada, sobre todo la fracción de lipoproteínas LDL, que son las lipoproteínas de baja densidad sintetizadas en el hígado cargadas de colesterol.

El aumento de colesterol por encima de ciertos niveles recomendables se llama hipercolesterolemia y está relacionado causalmente con la arterioesclerosis, elevando el riesgo de sufrir un evento cardiovascular grave.

En España la máxima concentración de colesterol en sangre recomendada es más elevada que en Estados Unidos, como lo indica la Sociedad Española de Arterioesclerosis:

- Colesterol < 200 mg/dl: bajo riesgo cardiovascular.
- Colesterol entre 200 y 300 mg/dl: riesgo intermedio.
- Colesterol > de 300 mg/dl: alto riesgo.

Hipercolesterolemia y preeclampsia

El colesterol total, las lipoproteínas y los triglicéridos se encuentran aumentados de manera moderada durante el embarazo. Estas alteraciones se deben principalmente al aumento de estrógenos y se normalizan en el postparto. Sin embargo, las pacientes que tienen hipercolesterolemia previa al embarazo pueden sufrir una exacerbación de la misma.

Recientemente se ha sugerido como factores de riesgo para presentar preeclampsia el incremento de colesterol LDL y la disminución del colesterol HDL.

Se ha observado en varios estudios que las mujeres que desarrollan preeclampsia a lo largo de la gestación, presentan niveles elevados de lípidos en suero desde el inicio de la gestación, fenómeno que no se ha observado en las mujeres que van a presentar hipertensión gestacional aislada (88-91). La hiperlipidemia favorece la producción de peróxidos lípidos y altera el balance de los componentes vasoactivos, dando lugar a la alteración endotelial y a la vasoconstricción. Ravi Thadhani et al, realizaron un estudio sobre la relación entre el índice de masa corporal (IMC), el incremento del nivel de colesterol en plasma y el desarrollo de patología hipertensiva gestacional; obteniendo como resultados una relación entre el IMC aumentado con la aparición de hipertensión gestacional y la relación de hiperlipidemia con la aparición de preeclampsia (88).

En la literatura se encuentran varias líneas de evidencia que apoyan la asociación de la hipercolesterolemia con la aparición de la preeclampsia. La primera: se ha demostrado la presencia de hipercolesterolemia en el primer trimestre de embarazo en mujeres que desarrollarán preeclampsia. La segunda: los vasos placentarios de mujeres con hipercolesterolemia están afectados por lesiones arterioescleróticas. La tercera: los productos procedentes de la peroxidación de los lípidos van a favorecer el daño endotelial y la vasoconstricción. Por último, la hipercolesterolemia forma parte de síndrome insulín-resistente, estando la insulín-resistencia asociada a la preeclampsia (88).

Por todo lo comentado anteriormente, se cree que la hipercolesterolemia en estados pregestacionales y en estados tempranos de la gestación podría ser un marcador de la susceptibilidad a padecer preeclampsia.

10.- CALCIO Y PREECLAMPSIA

Introducción

El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo humano. Un adulto por término medio tiene alrededor de 1 kg, 99% de él en el esqueleto en forma de sales de fosfato cálcico. El fluido extracelular contiene alrededor de 22,5 mmol, de los cuales alrededor de 9 mmol están en el suero; aproximadamente 500 mmol de calcio son intercambiados entre el hueso y el líquido extracelular en un día.

La calcemia está estrechamente regulada con unos valores de calcio total entre 2,2-2,6 mmol/l (9-10,5 mg/dl), y un calcio ionizado de 1,1-1,4 mmol/l (4,5-5,6 mg/dl). La cantidad de calcio total varía con el nivel de albúmina, proteína a la que el calcio está unido. El efecto biológico del calcio está determinado por el calcio ionizado, más que por el calcio total. El calcio ionizado no varía con el nivel de albúmina.

El calcio sérico consta de tres fracciones distintas: calcio libre o ionizado, calcio aniónico que se une a fosfatos y calcio unido a proteínas, principalmente albúmina o globulina. El calcio ionizado es quien realiza la mayoría de funciones metabólicas. Su concentración esta controlada principalmente por la paratohormona, la calcitonina y la vitamina D. El calcio sérico se mantiene en niveles muy estrechos, de 8,8 a 10,8 mg/dl. Algunas de sus sales son bastante insolubles, por ejemplo el sulfato (CaSO_4), carbonato (CaCO_3), oxalato, etc, y forma parte de distintos biominerales. Así, en el ser humano, está presente en los huesos como hidroxapatito cálcico.

El calcio se absorbe principalmente en duodeno y secundario a lo largo del tracto gastrointestinal. La absorción ocurre por dos métodos principales: un sistema de transporte saturable, activo, ocurre en duodeno y yeyuno proximal y controlado mediante la acción de la vitamina D3 o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Vitamina D activa), esta vitamina actúa como una hormona y aumenta la captación de calcio en el borde en cepillo de la célula de la mucosa intestinal al estimular la producción de una proteína que se une al calcio. Un segundo mecanismo de transporte es pasivo, no saturable e

independiente de la vitamina D, ocurre a lo largo de todo el intestino (Figura 5). El calcio solo se absorbe si está en una forma hidrosoluble y no se precipita por otro componente de la dieta como los oxalatos (92).

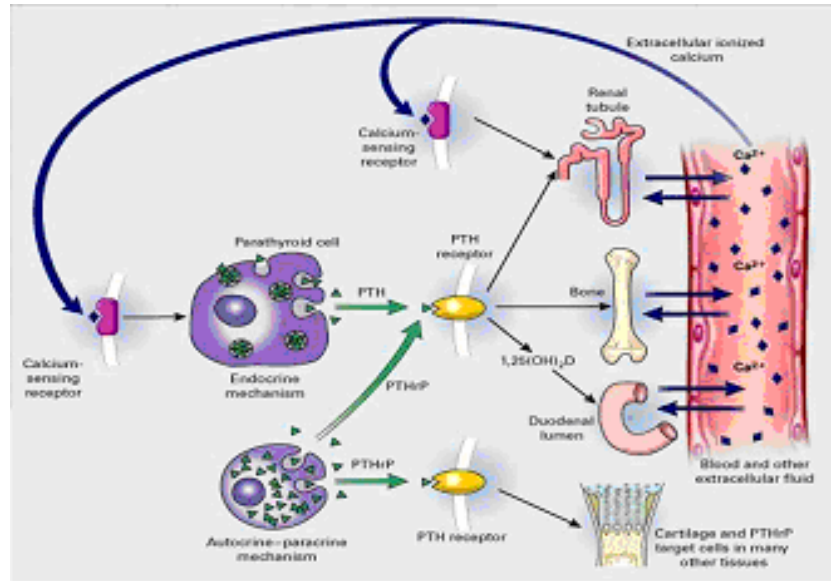


Figura 5. Fisiología del calcio

Diversos factores influyen de manera favorable en la absorción del calcio, entre ellos; la vitamina D en su forma activa, pH ácido, la lactosa (azúcar de la leche) y existen otros que afectan la absorción, como la carencia de la vitamina D, el ácido oxálico, el ácido fítico (compuesto que contiene fósforo y se encuentra en las cáscaras de los granos de cereales), la fibra dietética, medicamentos, malabsorción de grasas y el envejecimiento (75). Normalmente, la mayor parte del calcio que se ingiere se excreta en las heces y la orina en cantidades iguales aproximadamente. La excreción urinaria del calcio varía a través del ciclo vital y con la velocidad del crecimiento esquelético. El calcio fecal se correlaciona con la ingesta. La ingesta de cafeína y teofilina también se relacionan con la excreción de calcio. Las pérdidas cutáneas ocurren en la forma de sudor y exfoliación de la piel. La inmovilidad del cuerpo por reposo en cama por tiempo prolongado también aumenta las pérdidas de calcio en respuesta a la falta de tensión sobre los huesos (92).

El calcio es el principal catión bivalente extracelular y esencial en muchos procesos importantes entre ellos la excitabilidad neuronal, liberación de neurotransmisores, contracción muscular, integridad de membranas y coagulación sanguínea como cofactor.

Durante el embarazo, el calcio es indispensable para la formación ósea y crecimiento fetal. El feto acumula entre 25-30 g de calcio durante todo el embarazo. La mayor transferencia materno-fetal ocurre durante el tercer trimestre, pasando de 50 mg/día en la semana 20 de gestación a 330 mg/día a partir de la semana 35. Durante la lactancia, la transferencia oscila alrededor de 220 mg/día. La principal fuente de calcio es la leche y sus derivados, aunque hay otros alimentos ricos en calcio como sardinas, zumo de naranja fortificado con calcio y algunas semillas (trigo, maíz, ajonjolí y linaza).

Hipocalcemia

Cuando la deficiencia es a largo plazo y desde etapas tempranas de la vida, puede causar entre otras consecuencias:

Deformidades Óseas, entre ellas la osteomalacia, raquitismo y osteoporosis. Los factores de riesgo son diversos incluyendo deficiente captación de calcio, o poca ingesta de calcio durante los periodos máximos de crecimiento, poca actividad física, alto consumo de café y tabaco, entre otros. La osteomalacia, suele relacionarse con una deficiencia de vitamina D y un desequilibrio coincidente en la captación de calcio/ fósforo. Se caracteriza por una incapacidad para mineralizar la matriz ósea. Lo que resulta en una reducción del contenido mineral del hueso. La deficiencia de calcio también puede conducir al raquitismo, debido a una mineralización deficiente de la matriz orgánica. Los huesos raquíticos no pueden sostener el peso y tensión ordinaria, que resultan en un aspecto de piernas arqueadas, rodillas confluentes, tórax en quilla y protuberancia frontal del cráneo (92).

Tetania: niveles muy bajos de calcio en sangre aumentan la irritabilidad de las fibras y los centros nerviosos, lo que resulta en espasmos musculares conocidos como calambres, una condición llamada tetania.

Otras enfermedades: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, y cáncer de colon y recto (92).

Calcio y preeclampsia

Diversas alteraciones asociadas al metabolismo del calcio han sido identificadas y podrían jugar un papel en la génesis de la preeclampsia. Entre ellas podemos mencionar: disminución de la concentración sérica de calcio o disminución de la excreción urinaria del mismo, el estímulo de la hormona paratiroidea y del sistema renina-angiotensina con el consecuente incremento de calcio intracelular que conduciría a la vasoconstricción.

Una relación inversa entre la ingesta de calcio y los desordenes hipertensivos del embarazo fue descrita por primera vez en 1980 (Belizan) basada en la observación de los indios Mayas en Guatemala. Estos, tradicionalmente secaban el maíz con calantes de su consumo (productos ricos en calcio) y se encontró que en esta población existía una ingesta alta de calcio y una baja incidencia de preeclampsia y eclampsia. Estas observaciones fueron soportadas por otros estudios epidemiológicos y clínicos (Balizan 1988, Repke 1991, Villar 1987, 1993) que condujeron a la hipótesis de que un incremento en la ingesta de calcio durante el embarazo podría reducir la incidencia de eclampsia entre las mujeres con baja ingesta.

Adicionalmente se ha documentado que los efectos del suplemento de calcio prenatal pueden ir mas allá del embarazo: Balizan et al evaluaron la presión arterial en niños de 7 años cuyas madres habían recibido suplementos de calcio durante el embarazo y encontraron cifras menores de tensión arterial sistólica y bajo riesgo de hipertensión arterial sistólica (RR 0,59; IC 95% 0,3-0,9), particularmente entre niños en el más alto percentil de IMC.

Se han realizado dos estudios (93) amplios buscando la evidencia en la relación calcio-preeclampsia:

El primer estudio se realizó en los Estados Unidos y fue publicado en 1997 en el New England Journal of Medicine (NEJM). En él fueron asignadas 4.589 mujeres nulíparas, quienes tenían entre 13 y 21 semanas de gestación, a recibir tratamiento con 2 g de calcio elemental o placebo hasta el final del embarazo. La conclusión del estudio fue que el suplemento de 2 g de calcio/día no reduce la incidencia de preeclampsia, hipertensión asociada con el embarazo o complicaciones maternas o perinatales.

En el 2006 se publicó un estudio multicéntrico apoyado por la OMS para determinar si el suplemento de calcio en mujeres embarazadas con baja ingesta de calcio (menos de 600 mg/día) reducía la preeclampsia y el parto pretérmino. El grupo estaba constituido por 8.325 mujeres asignadas aleatoriamente a recibir 1,5 g de calcio o placebo. La conclusión que se sacó de este estudio fue que el suplemento con calcio no previene la incidencia de preeclampsia, pero significativamente disminuye el riesgo de sus más serias complicaciones, las cuales incluyen morbilidad y mortalidad materna y neonatal. También disminuyó el riesgo de parto pretérmino en mujeres jóvenes.

La revisión Cochrane del suplemento de calcio durante el embarazo para prevenir desórdenes hipertensivos (julio 2006), revisó la evidencia y concluyó que el suplemento de calcio disminuye el riesgo de preeclampsia y reduce la aparición de resultados adversos severos: morbilidad/muerte maternas, la mayor reducción se encontró en mujeres con una baja ingesta de calcio. Por lo tanto se apoya el suplemento de calcio para disminuir la incidencia de preeclampsia y sus complicaciones en mujeres con baja ingesta (93).

Los dos estudios con mayor número de pacientes concluyen que el suplemento de calcio tanto en poblaciones de ingesta adecuada (EEUU: 1997) como en aquellas con baja ingesta (OMS 2006) no disminuye el riesgo de preeclampsia.

11.- DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS Y PREECLAMPSIA

Introducción

Hasta la introducción del Doppler, los estudios sobre la circulación uteroplacentaria eran escasos y no exentos de riesgo, ya que empleaban isótopos como el I_{181} en su realización. Inicialmente, el Doppler se empleó para cuantificar el volumen de flujo, si bien se demostró una técnica difícil y con escasa reproducibilidad ya que dependía del ángulo entre el haz de ultrasonido y el vaso y la dificultad para determinar el área de sección de éste.

En su lugar se emplean hoy distintos índices de resistencia vascular a partir del estudio de la onda de velocidad de flujo (OVF) que refleja la relación entre la frecuencia doppler máxima en el pico sistólico y el punto más bajo de la telediástole. Entre los índices más utilizados se encuentran: el Índice sístole/diástole o de Stuart; el Índice $D/S \times 100$; el Índice de Resistencia (IR) o de Pourcelot; y el Índice de Pulsatilidad $S-D/V_m$ (IP).

El notch se define como un descenso en la velocidad máxima del flujo por debajo de la velocidad diastólica máxima, justo después de la onda sistólica.

Para el estudio de la OVF suele emplearse en la práctica clínica la arteria uterina.

En la gestación normal, en el estudio de la OVF de la arteria uterina, se observa una paulatina disminución en los IR durante el primer trimestre, que se harán más marcados durante el segundo trimestre debido a la invasión trofoblástica de las arterias espirales. Con respecto al notch, persiste a la 18-20 semanas, desapareciendo a las 20-24 semanas (94).

Doppler y preeclampsia

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, la anómala invasión trofoblástica de las arterias espirales durante la placentación, es una de las principales causas de la preeclampsia.

El empleo del Doppler ha permitido poner de manifiesto la presencia de un flujo útero-placentario anómalo en esta patología, surgiendo de ahí la idea de utilizarlo como método de cribado (95-97). Estas anomalías en la OVF pueden ser tanto cuantitativas (Índice S/D, IR, IP, etc) como cualitativas (presencia de notch diastólico precoz).

Estudios de cribado de segundo trimestre

El estudio Doppler de la arteria uterina puede realizarse por vía transabdominal (aproximadamente a 1 cm del cruce con la arteria iliaca externa) (Figura 6) o bien transvaginal (lateralmente al cérvix uterino a nivel del orificio cervical interno). Aunque están descritos distintos momentos en la gestación para este estudio, la realización alrededor de la semana de gestación 23 (22-24 semanas) es el momento que presenta mejores tasas de detección con menos resultados falsos positivos (98). En la valoración del flujo uterino, habitualmente se realiza una evaluación cuantitativa mediante el Índice de Pulsatilidad (IP) y también un estudio cualitativo en función de la existencia de una muesca protodiastólica en la onda de velocidad de flujo (OVF) uni o bilateral (Figura 7).

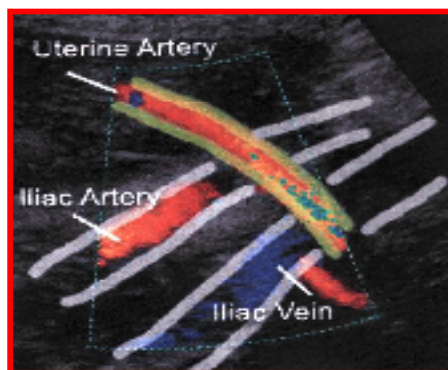


Figura 6. Cruce de la arteria uterina con los vasos iliacos

Para la medición de los IP e IR de las arterias uterinas se debe tener una sección sagital media del útero e identificar el canal cervical y el orificio cervical interno. Utilizando una leve angulación lateral de lado a lado y mediante el uso del Doppler color, se identifica cada arteria a ambos lados del útero, a la altura del orificio cervical interno. La ventana del Doppler pulsado debe ser de 2 mm para cubrir todo el vaso y se debe prestar especial atención a que el ángulo de insolación sea menor de 30°.

Según los resultados del metaanálisis realizado por Papageorghiou y colaboradores en 2004 (96), las gestantes que presentan unas resistencias elevadas en las arterias uterinas tienen una posibilidad seis veces mayor de desarrollar una preeclampsia mientras que en las pacientes con un Doppler normal este riesgo disminuye a la mitad. Otro dato importante a tener en cuenta es que la tasa de detección de la prueba aumenta conforme lo hace la gravedad del cuadro clínico. Así, en el estudio de Steel y colaboradores (99), la sensibilidad de una resistencia elevada en territorio uterino para la preeclampsia fue del 63% y del 39% para la hipertensión gestacional. En el estudio de Papageorghiou y colaboradores, la tasa de detección para la preeclampsia con crecimiento intrauterino retardado (CIR) fue del 69% mientras que cuando no se acompañó de CIR esta tasa bajó hasta el 24%; igualmente, la sensibilidad para la preeclampsia que requirió la finalización de la gestación antes de las semanas 36, 34 y 32 fue del 70, 81 y 90% respectivamente.

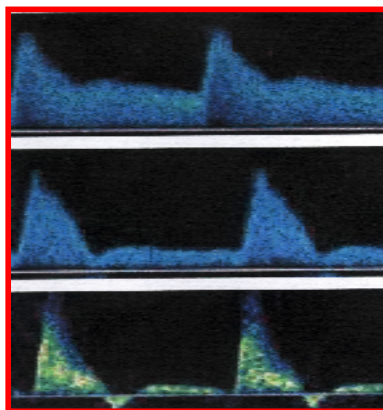


Figura 7. OVF de la arteria uterina

Si empleamos los datos de la historia clínica de la gestante junto con la realización del estudio Doppler de las arterias uterinas, se alcanzan tasas superiores de predicción.

Según los resultados obtenidos por Yu y colaboradores, la utilización de ambos alcanza un 73,6% de sensibilidad para cuadros de preeclampsia con inicio antes de la semana 34 de gestación.

Estudios de cribado en primer trimestre

Los estudios del flujo uterino en el primer trimestre de la gestación como predictores de complicaciones obstétricas derivadas de una placentación anómala son menos amplios que en el segundo trimestre aunque parecen ser alentadores.

Según los resultados de Van den Elzen y colaboradores (100), el desarrollo de trastornos hipertensivos, fetos pequeños para edad gestacional (PEG) y diabetes gestacional se asocia significativamente con un incremento de IP de la arteria uterina a las 12-13 semanas de gestación. Igualmente, Martin y colaboradores (101) establecen que un IP por encima del percentil 95 presenta una sensibilidad del 27% para la preeclampsia, produciéndose un aumento de ésta en función de la gravedad del cuadro hipertensivo. También encuentran que la valoración cualitativa de la OVF de la arteria uterina en función de la existencia de notch protodiastólico no es útil en el primer trimestre puesto que es un hallazgo muy frecuente en este momento de la gestación y no relacionado con el desarrollo de complicaciones obstétricas. Gómez y colaboradores (102), describen una tasa de detección del 24% con un IP superior al percentil 95 y comunican de igual forma una incidencia superior de notch bilateral en las gestaciones que desarrollarán una preeclampsia. Resultados similares se obtienen en el estudio de Vainio y colaboradores (103).

La mayoría de los estudios que combinan la valoración del flujo uterino y los marcadores en suero materno se han llevado a cabo en segundo trimestre. El grupo Spencer y colaboradores (104) obtiene, para una tasa de falsos positivos del 5%, una tasa de detección para preeclampsia del 62% con la combinación de IP de arteria uterina y la determinación del primer trimestre de PAPP-A. Resultados similares son comunicados por Pilalis y colaboradores (105).

12.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los trastornos hipertensivos se consideran una de las complicaciones médicas más frecuentes de la gestación, con una incidencia en torno al 5-10 % en función del país, región, etc. Constituyen una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, tanto materna como fetal y neonatal.

Las pruebas de detección de la preeclampsia han ido evolucionando con el mejor conocimiento de los factores implicados en su desarrollo. Las pruebas utilizadas anteriormente se basaban en la detección de signos clínicos (hipertensión, proteinuria, aumento de peso, edemas, etc). Las pruebas más actuales intentan basarse en el origen de estos transtornos, intentando detectar el fracaso en la placentación, la disminución de la perfusión útero-placentaria, las alteraciones propias de la coagulación o la disfunción endotelial, estando muchas de estas pruebas en fase de investigación. Actualmente ninguno de estos tests reúne por el momento la suficiente sensibilidad y especificidad para poder ser aplicados como métodos de cribado en la práctica obstétrica.

Una vez conseguido un adecuado método de cribado, precisaríamos una profilaxis eficaz para evitar su desarrollo.

Por todo esto, y debido a la importancia que representan estos trastornos hipertensivos del embarazo en la práctica clínica actual, debemos continuar investigando acerca de este grupo heterogéneo de patologías; y para mejorar tanto su diagnóstico precoz, como las expectativas de prevención y, por supuesto, de tratamiento.

En este trabajo, se va a realizar la determinación de los valores de varios componentes bioquímicos, en el primer trimestre del embarazo (semanas 11-14), en una población general de mujeres gestantes, observando las diferencias de las determinaciones de estos marcadores bioquímicos, en mujeres sanas y en mujeres que han desarrollado preeclampsia. Y por tanto, demostrando cuáles podrían utilizarse como marcadores precoces de esta patología.

Los marcadores bioquímicos a estudio son: la PAPP-A, la β -HCG, el péptido B natriurético, la proteína C reactiva, el ácido úrico, la creatinina, la cistatina C, el colesterol y el calcio.

Paralelamente, se realizará el estudio Doppler de las arterias uterinas también en el primer trimestre de gestación, calculando los Índices de Resistencia (IR), Índices de Pulsatilidad (IP) y el notch postsistólico de ambas arterias uterinas, con el mismo objetivo: observar si aparecen alteraciones en las pacientes que desarrollarán preeclampsia, y de esta manera se podría plantear un estudio de cribado combinado bioquímico-ecográfico.

A parte de la preeclampsia, se va a aplicar este mismo procedimiento a las gestantes que a lo largo del embarazo han desarrollado Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR), Amenaza de Parto Pretérmino (APP), aborto tardío, desprendimiento de placenta (DPPNI) o Síndrome de HELLP.

13.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- 13.1.- Determinar los valores de la PAAP-A, β -HCG, PCR, BNP, ácido úrico, creatinina, cistatina C, colesterol y calcio en el primer trimestre de la gestación.
- 13.2.- Estudiar si existen diferencias significativas de estos marcadores entre las gestantes sanas y las que desarrollan preeclampsia a lo largo del embarazo.
- 13.3.- Estudiar si existen diferencias significativas de estos marcadores entre las gestantes sanas y las que desarrollan Hipertensión Gestacional (HTG) a lo largo del embarazo.
- 13.4.- Estudiar si existen diferencias significativas de estos marcadores entre las gestantes sanas y las que desarrollan alguna complicación gestacional como aborto tardío, Amenaza de Parto Pretérmino (APP), Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR), desprendimiento de placenta (DPPNI) o Síndrome de HELLP a lo largo del embarazo.
- 13.5.- Realizar el estudio Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre, calculando los Índices de Resistencia (IR), Índices de Pulsatilidad (IP) y el notch postsistólico de ambas arterias uterinas.
- 13.6.- Estudiar las diferencias clínicas de las pacientes que desarrollaron preeclampsia o cualquiera de las complicaciones gestacionales (HTG, aborto tardío, APP, CIR, DPPNI o Sdr. de HELLP), y las que no las desarrollaron.
- 13.7.- Estudiar el valor predictivo para la preeclampsia o cualquiera de las complicaciones gestacionales (HTG, aborto tardío, APP, CIR, DPPNI o Sdr. de HELLP) de cada uno de estos marcadores de forma independiente.

13.8.- Estudiar el valor predictivo para la preeclampsia o cualquiera de las complicaciones gestacionales (HTG, aborto tardío, APP, CIR, DPPNI o Sdr. de HELLP) al asociar los marcadores ecograficos con los bioquímicos y clínicos.

14.- MATERIAL Y MÉTODO

14.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se ha realizado mediante una cohorte prospectiva de 326 gestantes, mujeres pertenecientes a la población general que se controlaron la gestación en el Area 7 de Salud de la Comunidad de Madrid y que acudieron al Hospital Clínico San Carlos a realizarse la ecografía del primer trimestre (semana 11-14 de gestación). Se determinaron los valores en suero materno, en el primer trimestre de gestación, de la PAAP-A y β -HCG, PCR, BNP, ácido úrico, creatinina, cistatina C, colesterol y calcio entre todas estas mujeres gestantes.

El estudio se inició en Noviembre de 2006 y finalizó en Diciembre de 2007 con el parto de la última paciente que participó en el estudio.

Se tomó una muestra de sangre adicional (en ayunas) coincidiendo con el seguimiento clínico de las pacientes:

1^{er} trimestre: en el momento de la realización de la ecografía del 1^{er} trimestre se les entregó la hoja de consentimiento informado y se les facilitó el cuestionario para recoger los datos de interés. En caso de unirse al estudio, se les realizó la extracción de sangre ese mismo día si estaban en ayunas, si no, se les realizó la extracción en los días siguientes a la ecografía.

A lo largo de toda la gestación, la paciente acudió a nuestras consultas de rutina de Obstetricia del Area 7, donde se controló la evolución del embarazo, y se midió la tensión arterial, peso, aparición de edemas y se valoraron posibles patologías relacionadas con el embarazo. Asimismo, se han recogido todos los datos del parto y datos perinatales (peso del recién nacido, pH arterial y venoso, test de Apgar, tipo de reanimación y requerimiento de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos o Cuidados Medios.).

El seguimiento de las pacientes finalizó al alta hospitalaria tras el parto.

Las cuatro **variables dependientes** que hemos considerado son:

- Preeclampsia (variable dependiente principal).
- HTG con o sin preeclampsia (variable dependiente secundaria).
- Otras complicaciones (aborto tardío, APP, CIR, DPPNI, HELLP) (variable dependiente secundaria).
- Todas las patologías gestacionales (preeclampsia, HTG, aborto tardío, APP, CIR, DPPNI, HELLP) (variable dependiente secundaria).

Cada una de estas variables se han comparado con las gestantes que no presentan la variable a analizar, es decir: preeclampsia vs no-preeclampsia; HTG vs no HTG; “otras complicaciones” vs no “otras complicaciones”; y por último todas las patologías gestacionales vs gestación sin patología.

Las **variables independientes** con las que han sido relacionadas son los marcadores bioquímicos y ecográficos que estamos estudiando, y las variables clínicas IMC, paridad y hábito tabáquico.

Los criterios diagnósticos para definir HTG y preeclampsia que se han utilizado son los planteados por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en el último consenso publicado en el año 2006. Así, se definirá preeclampsia como el hallazgo después de la semana 20 de embarazo (salvo enfermedad trofoblástica o hidrops) de hipertensión, acompañada de proteinuria. E HTG, como el desarrollo de hipertensión durante el embarazo o primeras 24 horas del puerperio sin otros signos de preeclampsia o hipertensión preexistente. Considerándose:

Hipertensión: presión arterial igual o superior a 140 mmHg la sistólica o 90 mmHg la diastólica, determinadas en dos ocasiones separadas un mínimo de 4 horas.

Proteinuria: existencia de 300 mg o más de proteínas en orina de 24 horas o bien 30 mg/dl en una muestra aislada o la presencia de 2+ en tira reactiva en dos muestras separadas de orina.

Preeclampsia grave cuando cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Tensión arterial de 160 y/o 110 mmHg o más.
- Proteinuria de 2 gr o más en 24 horas.
- Creatinina sérica mayor de 1,2 mg/dl.
- Menos de 100.000 plaquetas/ml o bien anemia hemolítica con microangiopatía.
- Enzimas hepáticas elevadas por encima de los niveles normales del laboratorio.
- Cefalea, alteraciones visuales o dolor epigástrico.
- Hemorragia retiniana, exudado en fondo de ojo o papiledema.
- Edema pulmonar.

El síndrome HELLP se debe considerar una variante de la preeclampsia grave. Aunque existen dos clasificaciones, se propone seguir la de Sibai (1986):

- Síndrome HELLP completo:
 - Plaquetas < 100.000/ μ l
 - Aumento de la LDH > 600 UI/l
 - GOT > 72 UI/l
- Síndrome HELLP incompleto: sólo uno o dos de los tres criterios.

Se considera aborto tardío a la muerte fetal entre las semanas 13-22 de gestación, o de un feto con un peso inferior a 500 gramos.

Se define amenaza de parto pretérmino (APP) como el proceso clínico sintomático que sin tratamiento, o cuando éste fracasa, podría conducir a un parto antes de las 37 semanas completas de gestación. El diagnóstico de APP se basa en la aparición de contracciones uterinas y en la presencia de modificaciones cervicales (test de Bishop), independientemente de que se asocie o no rotura prematura de membranas o hemorragia genital.

El CIR se define como la situación que provoca un peso neonatal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional acompañado de una función placentaria alterada,

identificada por Doppler anómalo de la arteria umbilical o reducción de la velocidad de crecimiento.

El Desprendimiento Prematuro de la Placenta Normoinserta (DPPNI), es la separación de la placenta no previa, de su inserción decidual, en una gestación de más de 20 semanas y antes del tercer periodo del parto.

El estudio ecográfico ha sido realizado por ecografistas con capacitación acreditada por la SESEGO (Nivel IV). Se han empleado los equipos Toshiba, modelo Xario, y Siemens, modelo Antares. En la mayoría de las pacientes, el estudio Doppler del Índice de Pulsatilidad, Índice de Resistencia y notch postsistólico de ambas arterias uterinas, se ha hecho con sonda abdominal, requiriendo en muy pocos casos la sonda vaginal.

14.2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres gestantes no hipertensas del Area 7.

14.3.- CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Mujeres mayores de 40 años.
- Patología renal (Creatinina > 1,3 mg/dl en el primer trimestre).
- Patología cardíaca.
- HTA crónica.
- Diabetes Mellitus.
- Diabetes gestacional en gestación anterior.
- Hipotiroidismo.
- Patología autoinmune (LES, Sarcoidosis, Tiroiditis, etc).
- Gestación múltiple.
- Fármacos: antiepilépticos y metotrexate.

14.4.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cromosomopatías y alteraciones morfológicas mayores fetales (diagnosticadas durante el estudio).
- Sobrecarga oral de glucosa de 100 g positiva.

14.5.- MÉTODO ANALÍTICO

Se ha extraído sangre en un tubo seco de 10 ml, tras la centrifugación, se han separado el suero y se ha congelado a -20°C hasta ser procesado.

La determinación de la PAPP-A y la fracción libre beta de la HCG (β -HCG) se ha realizado en suero mediante un fluoroinmunoensayo de transferencia de energía (Trace®, Brahms), en un Kryptor. Los resultados obtenidos se han expresado en Múltiplo de la Mediana (MoM), teniendo en cuenta la edad gestacional, el peso materno, el hábito tabáquico, la etnia y el método de concepción.

La determinación de NT-proBNP se ha realizado en suero mediante la técnica de inmunoensayo enzimático (Dade Behring) en un Dimensión RXL. El resultado se ha expresado en pg/ml.

La determinación de la Creatinina se ha realizado en suero mediante la técnica Jaffé cinética en un Olympus 2700. El resultado se ha expresado en mg/dl.

Las determinaciones de la Proteína C Reactiva ultrasensible y Cistatina C se han realizado en suero mediante la técnica de inmunonefelometría en un nefelómetro BNII de Dade Behring. Las medidas utilizadas para ambas han sido mg/dl.

La determinación del colesterol se ha realizado en suero mediante la técnica de colesterol oxidasa esterasa peroxidasa en un analizador Olympus AU 2700. El resultado se ha expresado en mg/ml.

La determinación del ácido úrico se ha realizado en suero y orina en un AU 2700 de Olympus con la técnica uricasa colorimétrica. La medida utilizada ha sido mg/dl.

La determinación del calcio se ha realizado mediante la técnica Arsenazo con un Olympus 2700. El resultado se ha expresado en mg/ml.

14.6.- TAMAÑO MUESTRAL

Para conseguir una precisión del 2,6% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95% bilateral, asumiendo que la proporción es del 5,0%, será necesario incluir 270 unidades experimentales en el estudio.

En nuestro estudio participaron 326 pacientes, de las cuales se perdieron 41, quedando reducida nuestra población a un total de 285 pacientes.

14.7.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización del estudio se ha efectuado en todo momento de acuerdo a las normas de buena práctica clínica con plena aceptación de las normas éticas vigentes (declaración de Helsinki, revisión de Hong-Kong, 1989). Se ha mantenido la confidencialidad de los datos según la Ley de Protección de Datos vigente. Asimismo, el protocolo ha sido revisado, aprobado y tutelado por el Comité de Ética e Investigación Clínica. El investigador ha obtenido de cada paciente un informe de consentimiento para este estudio fechado y firmado antes de la inclusión en el estudio. Para tal fin, la paciente ha dispuesto de una hoja de información en la que constan expresamente el fundamento del estudio, la voluntariedad de la participación, la confidencialidad de los datos, los beneficios y los riesgos de participar en el estudio, así como el derecho a retirarse del estudio cuando la paciente lo considere oportuno.

Asimismo, el investigador ha respondido a las preguntas de la paciente antes o durante el estudio.

14.8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis Descriptivo

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Los parámetros con ausencia de valor no han sido incluidos en el cálculo de porcentaje. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar (DE) y, las variables que no siguen una distribución normal se expresan con mediana y rango intercuartílico (RIQ). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

Análisis univariado comparativo de los marcadores ecográficos, bioquímicos y clínicos para las diferentes variables de resultado

Las variables dependientes del estudio, codificadas como presencia o ausencia del evento, son las cuatro siguientes:

- Preeclampsia (variable dependiente principal).
- HTG con o sin preeclampsia (variable dependiente secundaria).
- Otras complicaciones (aborto tardío, APP, CIR, DPPNI, HELLP) (variable dependiente secundaria).
- Todas las patologías gestacionales (preeclampsia, HTG, aborto tardío, APP, CIR, DPPNI, HELLP) (variable dependiente secundaria).

Las variables independientes del estudio son los marcadores ecográficos, bioquímicos y variables clínicas.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Las comparaciones de medias se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene, si las variables siguieran una distribución normal en los grupos a comparar. Para la comparación de las variables continuas, que no se ajustan a la distribución normal, se utilizó el test no paramétrico de la mediana. El estudio de la normalidad se realizó mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov.

Estudio de la capacidad diagnóstica del IR e IP para cada una de las variables dependientes

Para las variables continuas IR e IP se realizaron curvas ROC (“Receiver Operating Characteristic”) con el fin de obtener una medida global de la exactitud de la prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte. El área bajo la curva ROC (se simboliza como AUC “Area Under Curve”) es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global; un área igual a 1 indica una prueba diagnóstica perfecta, mientras que a una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0,5. Para cada variable dependiente se calcularon las AUC junto con sus intervalos de confianza al 95% y su significación estadística.

Para cada variable dependiente, se estudió la capacidad predictiva de la combinación de las variables ecográficas con las variables independientes (bioquímicas y clínicas) y que en el análisis univariado fueran estadísticamente significativas y/o clínicamente relevantes. Dicho estudio se realizó ajustando un modelo de regresión logística multivariado introduciendo en el modelo las variables ecográficas y cada una de las variables clínicas o bioquímicas seleccionadas. Se calculó la sensibilidad y especificidad del modelo para la predicción de cada variable dependiente. También se calculó el ABC de la predicción realizada en cada modelo junto a su intervalo de confianza al 95%.

Estudio de las variables independientes relacionadas con cada una de las variables dependientes

Para cada variable dependiente se ajustó un modelo predictivo para estudiar las variables independientes relacionadas con cada evento. Se introdujeron en el modelo aquellas variables (ecográficas, bioquímicas y clínicas) que en el análisis univariado presentaron una $p \leq 0,05$. Se presentan los odds ratios ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. Los parámetros del modelo con signo positivo indican un aumento de la relación, es decir, una mayor frecuencia de evento para un valor alto de la variable x . Un parámetro β con signo negativo indica una menor frecuencia de evento para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^{β} , que es el factor por el cual se multiplica el riesgo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como la odds ratio de los sujetos. En variables dicotómicas significa pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x . En variables cuantitativas se interpreta como el incremento lineal de la probabilidad cuando se incrementa la variable x en una unidad. En variables policotómicas (más de dos categorías), una categoría se toma como referencia y por lo tanto el OR es de 1. El resto de las categorías se comparan frente a la de referencia.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0.

15.- RESULTADOS

15.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO

El estudio se realizó en 326 mujeres pertenecientes al Area 7, que acudieron al Hospital Clínico San Carlos para controlarse la gestación, no incluyéndose las pacientes mayores de 40 años, pacientes con patología renal (Creatinina > 1,3 mg/dl en el primer trimestre), patología cardíaca, HTA crónica, Diabetes Mellitus, diabetes gestacional en gestación anterior, hipotiroidismo, patología autoinmune (LES, Sarcoidosis, tiroiditis, etc), gestación múltiple o que consumiera fármacos como antiepilépticos o metotrexate. Asimismo se excluyeron aquellas que presentaron sobrecarga oral de glucosa de 100 g positiva, o en las que se diagnosticó, mediante ecografía o amniocentesis, cromosomopatías y alteraciones morfológicas mayores fetales.

De las 326 pacientes que han participado en el estudio se han perdido 41; 36 de ellas por no finalizar el seguimiento completo del embarazo en nuestro centro, 2 interrupciones voluntarios de embarazo (IVE), una de ellas por cardiopatía fetal y otra por cáncer de mama materno, y 3 abortos diferidos en el primer trimestre.

Por tanto, el estudio estadístico se ha realizado sobre una población de 285 pacientes, a las cuales se las ha controlado desde el día que se realizaron la ecografía del primer trimestre hasta el alta hospitalaria tras el parto.

Características de la población

De las 285 pacientes 254 (89,4%) eran \leq de 35 años y 31 (10,6%) eran mayores de 35 años. La edad media de las participantes fue de 29,8 (DE 4,7) años.

En cuanto a la etnia de las mujeres que han participado en nuestro estudio, hicimos una clasificación previa en las siguientes categorías: raza blanca, latina, negra y otras

(en las que incluimos chinas, arabes, etc). El 67,3% eran de raza blanca, el 28,7% eran de raza latina, el 2% negra y el 2% otras (Figura 8).

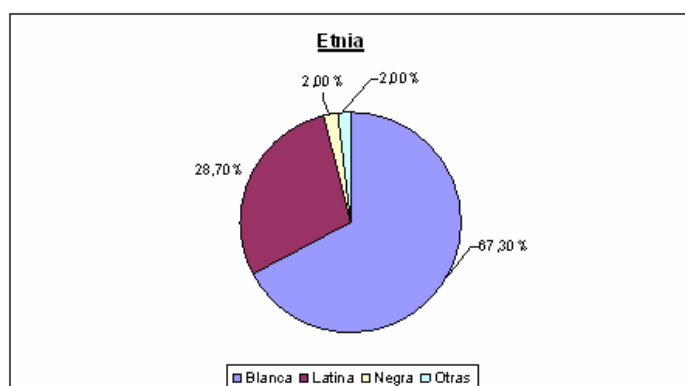


Figura 8. Distribución de frecuencias según el tipo de etnia

También se recogieron datos del Índice de Masa Corporal (IMC), considerándose este un dato importante debido a la relación entre IMC alto y preeclampsia que se ha demostrado en varios estudios. El IMC medio fue de 23,95 DE(4,30), con un valor mínimo de 18,07 y un máximo de 43,70.

En cuanto al hábito tabáquico se dividió a las pacientes en tres grupos: fumadora, ex-fumadora y nunca fumadora. De ellas el 58,8% eran nunca fumadoras, el 20,8% ex-fumadoras y el 20,4% fumadoras.

Refiriéndose al número de gestaciones anteriores, definimos como nulíparas aquellas pacientes que nunca habían presentado otro embarazo y aquellas con abortos anteriores antes de la semana 22. El 48% eran nulíparas y el 52% multíparas.

De las 285 pacientes, 16 de ellas habían presentado patología gestacional previa, sin incluir diabetes gestacional o HTG o preeclamsia previa, ya que esas pacientes eran excluidas del estudio desde el primer momento. 7 de ellas habían presentado amenaza de aborto en gestaciones previas, 4 parto prematuro, 1 crecimiento intrauterino retardado (CIR) y 4 otras.

HTG y preeclampsia

De las 285 gestantes, 15 (5,3%) desarrollaron HTG, 4 de ellas desde el segundo trimestre de gestación y 11 en el tercer trimestre; de estas 15 hipertensas gestacionales, 6 (2,1%) acabaron desarrollando preeclampsia. Ninguna desarrolló síndrome de HELLP.

Otras patologías gestacionales

A parte de la HTG y preeclampsia, se han considerado la aparición de otras patologías gestacionales a lo largo del estudio, que hemos considerado de importancia, las cuales han sido también analizadas, relacionándolas con los marcadores ecográficos, bioquímicos y clínicos que han sido estudiados.

3 (1,1%) de las pacientes del estudio han presentado amenaza de parto pretérmino, 2 (0,7%) aborto tardío, y 4 (1,4%) CIR, de las cuales 1 de ellas también ha desarrollado preeclampsia. Ninguna ha presentado desprendimiento de placenta (DPPNI).

Fin de la gestación y datos perinatales

En cuanto al tipo de parto desencadenado, en nuestra muestra se han obtenido los siguientes resultados: el 58,5% de las gestaciones acabaron en parto eutócico, el 17,6% en parto instrumental y el 23,9% en cesárea (Figura 9). Las principales indicaciones de cesárea han sido por presentación de nalgas en 17 (28,3%) pacientes, Desproporción Pélvico-Cefálica (DPC) en 17 (28,3%), fracaso de inducción en 15 (25,0%) y Amenaza de Pérdida de Bienestar Fetal (APBF) en 11 (18,3%).

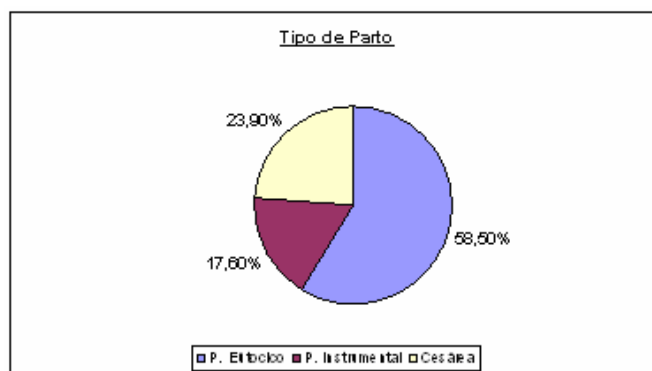


Figura 9. Distribución de frecuencias según el tipo de parto

El peso medio de los recién nacidos fue de 3.242,89 gramos DE(545,99), con un valor medio de pH arterial de 7,28 DE(0,07), y una media de pH venosos de 7,34 DE(0,07).

Marcadores Bioquímicos

Las Tablas 2 y 3 muestran las características descriptivas de los diferentes marcadores bioquímicos que se han estudiado como posibles predictores de la preeclampsia y las otras complicaciones gestacionales.

Tabla 2. Características descriptivas de los valores de la PAPP-A, B-HCG, PCR, BNP y ácido úrico

	<u>PAPP-A</u> (MoM)	<u>β-HCG</u> (MoM)	<u>PCR</u> (mg/dl)	<u>BNP</u> (pg/dl)	<u>ÁC. ÚRICO</u> (mg/dl)
N	282	282	284	204	283
Perdidos	3	3	1	81	2
Media	1,30	1,29	0,58	53,26	3,05
DE	0,97	1,05	0,77	35,17	0,67
Min.	0,26	0,03	0,02	0,10	1,10
Max.	11,17	10,64	6,79	161,40	5,00
Percentil 25	0,76	0,72	0,15	27,65	2,60
Percentil 50	1,11	1,07	0,31	48,55	2,90
Percentil 75	1,64	1,49	0,75	73,80	3,50

N: Pacientes. DE: Desviación típica. Min.: Valor Mínimo. Max.: Valor Máximo

Tabla 3. Características descriptivas de los valores de la creatinina, la cistatina C, el colesterol y el calcio

	<u>CREATININA</u> (mg/dl)	<u>CISTATINA C</u> (mg/dl)	<u>COLESTEROL</u> (mg/dl)	<u>CALCIO</u> (mg/dl)
N	284	284	284	284
Perdidos	1	1	1	1
Media	0,69	0,51	194,01	9,08
DE	0,07	0,08	31,85	0,43
Min.	0,53	0,27	103,00	6,10
Max.	1,20	0,85	437,00	10,10
Percentil 25	0,64	0,46	175,00	8,80
Percentil 50	0,69	0,51	191,50	9,10
Percentil 75	0,74	0,56	212,00	9,40

N: Pacientes. DE: Desviación típica. Min.: Valor Mínimo. Max.: Valor Máximo

Marcadores Ecográficos

IR e IP de las arterias uterinas

Para medir de forma cuantitativa la OVF, utilizamos el IR e IP de ambas arterias uterinas, hallando adicionalmente la media de éstas tanto para el IR como para el IP. En la tabla 4 se muestran las características de estos parámetros.

Tabla 4. Características descriptivas de los valores del IR e IP

	<u>IRU.dch</u>	<u>IR U.izq</u>	<u>IP U.dch</u>	<u>IP U.izq</u>	<u>Media IR</u>	<u>Media IP</u>
N	278	278	278	278	278	278
Perdidos	7	7	7	7	7	7
Media	0,67	0,69	1,50	1,55	0,68	1,53
DE	0,14	0,13	0,68	0,66	0,11	0,55
Min.	0,07	0,26	0,42	0,27	0,43	0,52
Max.	0,98	0,96	4,07	3,79	0,91	3,36
Percentil 25	0,58	0,60	0,97	1,06	0,60	1,08
Percentil 50	0,68	0,70	1,34	1,47	0,69	1,46
Percentil 75	0,80	0,80	1,91	1,96	0,76	1,93

N: Pacientes. DE: Desviación típica. Min.: Valor Mínimo. Max.: Valor Máximo. U.dch: Uterina derecha. U.izq: Uterina Izquierda

Notch

Para medir de forma cualitativa la OVF, utilizamos el notch postsistólico de ambas arterias uterinas. Empleamos varias clasificaciones para esta variable cualitativa: las pacientes que presentaron notch en sólo una de las arterias uterinas (derecha o izquierda), las pacientes que presentaron el notch en alguna de las arterias uterinas (notch sí/no), y las pacientes que presentaron notch en las dos arterias uterinas (notch bilateral).

En la Tabla 5 se muestran la distribución de frecuencias de este marcador:

Tabla 5. Características descriptivas del notch

	<u>Frecuencia</u>	<u>Porcentaje</u>
<u>Notch izquierdo</u>		
Sí	160	58,8
No	112	42,2
<u>Notch derecho</u>		
Sí	148	54,4
No	124	45,6
<u>Notch si/no</u>		
Sí	193	71,2
No	78	28,8
<u>Notch</u>		
Bilateral	115	42,4
Izquierdo	45	16,6
Derecho	33	12,2
Ninguno	78	28,8

15.2.- ESTUDIO ANALÍTICO

15.2.1.- ANÁLISIS UNIVARIADO

Al realizar el análisis de resultados hemos utilizado 4 variables dependientes, que son:

- Preeclampsia.
- HTG con o sin preeclampsia.
- Otras complicaciones (aborto tardío, APP, CIR, DPPNI, HELLP).
- Todas las patologías gestacionales (preeclampsia, HTG, aborto tardío, APP, CIR, DPPNI, HELLP).

Cada una de estas variables se han comparado en las gestantes que no presentan la variable a analizar, es decir: preeclampsia vs no-preeclampsia; HTG vs no HTG; otras complicaciones vs no otras complicaciones; y por último, todas las patologías gestacionales vs gestación sin patología.

Las variables independientes con las que han sido relacionadas son los marcadores bioquímicos: PAAP-A, β -HCG, PCR, BNP, ácido úrico, creatinina, cistatina C, colesterol y calcio; ecográficos: notch bilateral, IR, IP; y las variables clínicas: IMC, paridad y tabaco.

Análisis univariado para la variable preeclampsia

Como se ha comentado en el análisis descriptivo, de las 285 pacientes que han participado en el estudio, 6 (2,1%) han desarrollado preeclampsia en el segundo o tercer trimestre de gestación.

En primer lugar se analizaron las **variables ecográficas** (notch, IP e IR) en las pacientes que desarrollaron preeclampsia y en las que no la desarrollaron.

En cuanto a la presencia del **notch** bilateral, se observó que la incidencia de desarrollo de la preeclampsia en las pacientes con notch bilateral fue de un 4,3% (5), frente a las pacientes con notch derecho o izquierdo que no presentaron ningún evento de preeclampsia y el grupo de pacientes con ausencia de notch que presentaron una incidencia de preeclampsia de 1,3% ($p=0,125$) (Tabla 6).

Tabla 6. Relación del notch con el desarrollo de preeclampsia

			Preeclampsia	
			Sí	No
Notch	Bilateral	Recuento	5	110
		% de Notch	4,3%	95,7%
	Derecho	Recuento	0	33
		% de Notch	0,0%	100,0%
	Izquierdo	Recuento	0	45
		% de Notch	0,0%	100,0%
	Ninguno	Recuento	1	76
		% de Notch	1,3%	98,7%

Al analizar los **IR** e **IP** de las arterias uterinas, lo primero que se hizo fue hallar la media del IR de la arteria uterina derecha e izquierda y la media del IP de las mismas; sobre estas medias fue sobre las que se trabajó.

Al comparar la media de los IR de las pacientes sin preeclampsia con la media de los IR de las pacientes preeclámpsicas, se observó que los resultados eran prácticamente idénticos: 0,6835 DE(0,11) y 0,6825 DE(0,06) respectivamente (con una $p=0,973$). Lo mismo ocurrió al comparar las medias del IP, con resultados de 1,52 DE(0,55) para pacientes sanas y 1,45 DE(0,29) en pacientes con preeclampsia (con una $p=0,747$).

Para conocer la capacidad diagnóstica del IR y el IP para predecir la aparición de preeclampsia, se realizó una curva ROC para cada una de las variables. La curva ROC resultante del IR aportó un Área Bajo la Curva (ABC) de 0,486, resultado con escasa capacidad predictiva, ya que no presenta capacidad de discriminación entre ambos grupos. En relación al IP los resultados obtenidos fueron similares (ABC de 0,487) (Tabla 7).

Tabla 7. Área bajo la curva e intervalo de confianza 95% de las variable IP e IR para la predicción de preeclampsia

Variable resultado	Area Bajo la Curva (ABC)	Significación	Intervalo de confianza 95%	
			Lim. Inf.	Lim. Sup.
IR	0,486	0,906	0,346	0,625
IP	0,486	0,912	0,356	0,618

IR: Índice de Resistencia. IP: Índice de Pulsatilidad.

Se calculó el percentil 95 del **IR** y del **IP**, y los resultados obtenidos fueron: IR 0,85 e IP 2,62.

Se estimó el punto de corte para el IR e IP que maximiza los valores de sensibilidad y especificidad mediante las coordenadas de la curva ROC. Así, utilizando 0,85 como punto de corte en el IR, la sensibilidad fue nula y la especificidad fue del 95,2%. Y utilizando 2,62 como punto de corte en el IR, la sensibilidad también fue nula y la especificidad fue del 95,2%.

Analizando las **variables bioquímicas**:

Para la descripción de los marcadores bioquímicos (BNP, PCR, β -HCG y PAPP-A), debido a la presencia de asimetría en la distribución de las variables, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico.

Se comparó la mediana de los diferentes marcadores bioquímicos entre el grupo de mujeres que desarrollaron preeclampsia y el grupo que no la presentó.

De estos marcadores, se observó únicamente una diferencia significativa ($p=0,013$) con el **BNP** que fue mayor en pacientes que no desarrollaron preeclampsia que en pacientes que sí la desarrollaron.

El mismo patrón se observó con la **PCR**, que fue mayor en no-preeclampsia que en preeclampsia, contrario a lo que evidencian la mayoría de los estudios de la literatura revisada al respecto.

En relación al **β -HCG** y la **PAPP-A**, se obtuvieron valores inferiores en las pacientes con preeclampsia aunque sin resultados significativos (Tabla 8)

Tabla 8. Análisis univariado de los marcadores BNP, PCR, β -HCG, PAPP-A para la variable dependiente preeclampsia

	Preeclampsia	N	Mediana	RIQ	p
BNP (pg/dl)	Sí	6	27,1	(16,2-33,5)	0,013
	No	197	51,7	(28,2-76,4)	
PCR (mg/dl)	Sí	6	0,1	(0,1-1,1)	0,414
	No	277	0,3	(0,1-0,7)	
β-HCG (MoM)	Sí	6	0,9	(0,6-1,5)	1,000
	No	274	1,1	(0,7-1,5)	
PAPP-A (MoM)	Sí	6	1,1	(0,8-2,4)	1,000
	No	274	1,1	(0,8-1,6)	

N: Número de pacientes. RIQ: Rango intercuartílico

Para la comparación de los marcadores bioquímicos (ácido úrico, creatinina, cistatina C, colesterol y calcio), se utilizó la **media** (Tabla 9).

El colesterol fue discretamente mayor en las pacientes que no desarrollaron preeclampsia que en las que sí la desarrollaron, contrariamente a la evidencia científica, con una $p=0,551$.

El ácido úrico, la cistatina C y la creatinina fueron mayores en pacientes con preeclampsia, sin obtenerse resultados significativos en ninguna de ellas, aunque la creatinina presentó tendencia a la significación ($p=0,119$).

Y por último, el calcio fue menor en las pacientes con preeclampsia, como demuestran los estudios encontrados al respecto, con una tendencia a la significación ($p=0,152$).

Tabla 9. Análisis univariado de los marcadores Ácido Úrico, Creatinina, Cistatina C, Colesterol y Calcio para la variable dependiente preeclampsia

	Preeclampsia	N	Media	DE	p
Ac. Úrico (mg/dl)	Sí	6	3,35	0,58	0,279
	No	277	3,05	0,68	
Creatinina (mg/dl)	Sí	6	0,74	0,08	0,119
	No	277	0,69	0,08	
Cistatina C (mg/dl)	Sí	6	0,53	0,11	0,613
	No	277	0,51	0,08	
Colesterol (mg/dl)	Sí	6	186,33	32,56	0,551
	No	277	194,21	31,94	
Calcio (mg/dl)	Sí	6	8,83	0,48	0,152
	No	277	9,09	0,43	

N: Numero de pacientes. DE: Desviación típica

Analizando las **variables clínicas**:

En relación al estado de fumador, el grupo de pacientes nunca fumadoras presentó el mayor riesgo de desarrollar preeclampsia (3,1%), frente a las exfumadoras (1,8%) y al grupo de fumadoras actuales (0,0%), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,218$). La paridad y la edad no mostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo el grupo de nulíparas y de edad inferior a 35 años las que presentaron mayor riesgo de desarrollo de preeclampsia.

La Tabla 10 muestra las relaciones de las variables clínicas con el desarrollo de la preeclampsia.

Tabla 10. Análisis univariado de las variables clínicas con la variable dependiente preeclampsia

			Preeclampsia		p
			Sí	No	
Fumador	F. Actual	Recuento	0	55	0,218
		% Fumador	0,0%	100,0%	
	Exfumador	Recuento	1	56	
		% Fumador	1,8%	98,2%	
	Nunca F.	Recuento	5	156	
		% Fumador	3,1%	96,9%	
Paridad	Múltipara	Recuento	2	144	0,431
		% gestación	1,4%	98,6%	
	Nulípara	Recuento	4	130	
		% gestación	3,0%	97,0%	
Edad	< 35 años	Recuento	6	247	1,000
		% edad	2,4%	97,6%	
	> 35 años	Recuento	0	30	
		% edad	0,0%	100,0%	

F.: Fumador

En cuanto al **IMC**, se halló la media del IMC de las gestantes sin preeclampsia, 23,87 DE(4,25), y en las gestantes con preeclampsia, 27,38 DE(5,86), obteniendo diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,049$).

Tabla 11. Media de los valores de IMC entre el grupo de preeclampsia

Preeclampsia	N	Media	DE	p
Sí	6	27,38	5,86	0,049
No	269	23,87	4,25	

N: Número de pacientes. DE: Desviación típica

Análisis univariado de la variable HTG

De las 285 gestantes, 15 (5,3%) desarrollaron HTG, 4 de ellas desde el segundo trimestre de gestación y 11 en el tercer trimestre.

En primer lugar, se analizaron las **variables ecográficas** (notch, IP e IR) en las pacientes que desarrollaron HTG y en las que no.

En cuanto a la presencia del **notch** bilateral se observó que la incidencia de desarrollo de la HTG en las pacientes con notch bilateral fue de un 5,2% (6), frente a las pacientes con notch derecho que no presentaron ningún evento de HTG, las pacientes con notch izquierdo 8,9% (4) con HTG y el grupo de pacientes con ausencia de notch que presentaron una incidencia de HTG de 3,8% (3) ($p=0,763$) (Tabla 12).

Tabla 12. Relación del notch con el desarrollo de HTG

			HTG	
			Sí	No
Notch	Bilateral	Recuento	6	109
		% de Notch	5,2%	94,8%
	Derecho	Recuento	0	33
		% de Notch	0,0%	100,0%
	Izquierdo	Recuento	4	41
		% de Notch	8,9%	91,1%
	Ninguno	Recuento	3	75
		% de Notch	3,8%	96,2%

HTG: Hipertensión gestacional

Al comparar la media del IR de las pacientes sin HTG con la media del IR de las pacientes con HTG se observó que los resultados eran prácticamente idénticos: 0,68 DE(0,11) y 0,70 DE(0,10) respectivamente ($p=0,574$). Lo mismo ocurrió al comparar las medias del IP, con resultados de 1,53 DE(0,55) para pacientes sanas y 1,46 DE(0,53) en pacientes con HTG ($p=0,651$), por lo que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Utilizando las medias de los IR e IP, la curva ROC resultante del IR dio un Área Bajo la Curva (ABC) de 0,532. En la curva ROC del IP, el ABC fue de 0,465 (Tabla 13).

Tabla 13. Área Bajo la Curva e intervalo de confianza 95% de las variables IP e IR para la predicción de HTG

Variable resultado	Area Bajo la Curva (ABC)	Significación	Intervalo de confianza 95%	
			Lim. Inf.	Lim. Sup.
IR	0,532	0,688	0,394	0,670
IP	0,465	0,661	0,324	0,607

IR: Índice de Resistencia. IP: Índice de Pulsatilidad

Manteniendo los valores del percentil 95 del **IR** 0,855 y del **IP** 2,62 como puntos de corte, obtuvimos los siguientes resultados (tabla 14):

Tabla 14. Valores de la sensibilidad y la especificidad de la capacidad predictiva del IR e IP para la variable HTG

	Sensibilidad	Especificidad
IR (Percentil 95)	7,1%	95,5%
IP (Percentil 95)	7,1%	95,5%

IR: Índice de Resistencia. IP: Índice de Pulsatilidad

Analizando las **variables bioquímicas**:

Para la descripción de los marcadores bioquímicos (BNP, PCR, β -HCG y PAPP-A), debido a la presencia de asimetría en la distribución de las variables, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico.

Se comparó la mediana de los diferentes marcadores bioquímicos entre el grupo de mujeres que desarrollaron HTG y el grupo que no la presentó (Tabla 15).

En estos marcadores, se observó una diferencia significativa ($p=0,017$) en el **BNP**, que fue mayor en pacientes que no desarrollaron HTG que en pacientes que sí la desarrollaron.

La **PCR** resultó mayor en mujeres con HTG ($p=0,791$).

Con respecto a la **β -HCG**, se observó un resultado contradictorio, ya que esta hormona fue mayor en pacientes con HTG que en las pacientes sanas, cuando debería ser menor en la HTG ($p=0,780$).

Sin embargo, **la PAPP-A** sí fue menor en las pacientes con HTG, con tendencia a la significación ($p=0,065$).

Tabla 15. Análisis univariado de los marcadores BNP, PCR, β -HCG, PAPP-A para la variable dependiente HTG

	HTG	N	Mediana	RIQ	p
BNP (pg/dl)	Sí	12	28,8	(14,4-47,1)	0,017
	No	192	51,8	(28,5-78,2)	
PCR (mg/dl)	Sí	15	0,3	(0,1-1,2)	0,791
	No	269	0,3	(0,1-0,7)	
β-HCG (MoM)	Sí	15	1,1	(0,7-0,9)	0,780
	No	266	1,1	(0,7-1,5)	
PAPP-A (MoM)	Sí	15	0,9	(0,6-1,3)	0,065
	No	266	1,1	(0,8-1,6)	

HTG: Hipertensión gestacional. N: Numero de pacientes. RIQ: Rango intercuartílico

Con los marcadores bioquímicos: ácido úrico, creatinina, cistatina C, colesterol y calcio, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 16):

Tabla 16. Análisis univariado del ácido úrico, creatinina, cistatina C, colesterol y calcio para la variable HTG

	HTG	N	Media	DE	p
Ác. Úrico (mg/dl)	Sí	15	3,54	0,68	0,004
	No	269	3,02	0,66	
Creatinina (mg/dl)	Sí	15	0,74	0,14	0,003
	No	269	0,68	0,07	
Cistatina C (mg/dl)	Sí	15	0,53	0,11	0,350
	No	269	0,51	0,08	
Colesterol (mg/dl)	Sí	15	195,27	29,87	0,870
	No	269	193,94	32,01	
Calcio (mg/dl)	Sí	15	9,00	0,43	0,440
	No	269	9,08	0,44	

HTG: Hipertensión Gestacional. N: Numero de pacientes. DE: Desviación típica

Obteniendo resultados significativos para el **ácido úrico** ($p=0,004$) y la **creatinina** ($p=0,003$).

Analizando las variables clínicas:

En relación a la variable tabaquismo, el grupo de pacientes nunca fumadoras presentó el mayor riesgo de desarrollar HTG 11 (6,8%), frente a las exfumadoras 2 (3,5%) y al grupo de fumadoras actuales 2 (3,6%), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,481$). La edad tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo el grupo de edad inferior a 35 años las que presentaron mayor riesgo de desarrollo de HTG (Tabla 17).

Tabla 17. Análisis univariado de las variables clínicas con la variable dependiente HTG

			HTG		p
			Sí	No	
Fumador	F. Actual	Recuento	2	54	0,481
		% Fumador	3,6%	96,4%	
	Exfumador	Recuento	2	55	
		% Fumador	3,5%	96,5%	
	Nunca F.	Recuento	11	150	
		% Fumador	6,8%	93,2%	
Paridad	Múltipara	Recuento	4	142	0,044
		% gestación	2,7%	97,3%	
	Nulípara	Recuento	11	124	
		% gestación	8,1%	91,9%	
Edad	< 35 años	Recuento	15	239	0,381
		% edad	5,9%	94,1%	
	> 35 años	Recuento	0	30	
		% edad	0,0%	100,0%	

F.: Fumador

Sin embargo, al analizar la paridad ($p=0,044$) y el IMC ($p=0,000$) (Tabla 18), sí que hubo diferencias estadísticamente significativas, siendo el grupo de nulíparas y el de IMC alto las que presentaron mayor riesgo de desarrollo de HTG.

Tabla 18. Media de los valores de IMC entre el grupo de HTG

HTG	n	Media	DE	p
Sí	15	28,70	7,24	0,000
No	261	23,67	3,92	

N: Número de pacientes. DE: Desviación típica

Análisis univariado para la variable “otras complicaciones” (HELLP, Aborto, DPPNI, CIR y APP)

De las 285 pacientes que participaron en el estudio, 3 (1,1%) presentaron amenaza de parto pretérmino, 2 (0,7%) aborto tardío, y 4 (1,4%) CIR, de las cuales 1 de ellas también desarrolló preeclampsia. Ninguna presentó desprendimiento de placenta (DPPNI) ni Síndrome de HELLP.

Analizando las **variables ecográficas**, se observó que la presencia del **notch** bilateral no tenía significación estadística ($p=0,720$).

Tabla 19. Relación del notch con el desarrollo de “otras complicaciones”

			Otras complicaciones	
			Sí	No
Notch	Bilateral	Recuento	4	111
		% de Notch	3,5%	96,5%
	Derecho	Recuento	0	33
		% de Notch	0,0%	100,0%
	Izquierdo	Recuento	2	43
		% de Notch	4,4%	95,6%
	Ninguno	Recuento	3	75
		% de Notch	3,8%	96,2%

El IR y el IP de las arterias uterinas fue mayor en gestantes con complicaciones que en gestantes sanas, con una tendencia a la significación del IR, con una $p=0,156$. Con el IP se obtuvo una $p=0,277$.

Utilizando las medias del IR y del IP, la curva ROC resultante del IR resultó un ABC de 0,657. En la curva ROC del IP, el ABC fue de 0,641 (Tabla 20) (Figura 10).

Tabla 20. Área Bajo la Curva e intervalo de confianza 95% de las variable IP e IR para la predicción de la variable “otras complicaciones”

Variable resultado	Área Bajo la Curva (ABC)	Significación	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Lim. Inf.	Lim. Sup.
IR	0,657	0,109	0,500	0,814
IP	0,641	0,149	0,506	0,776

IR: Índice de Resistencia. IP: Índice de Pulsatilidad

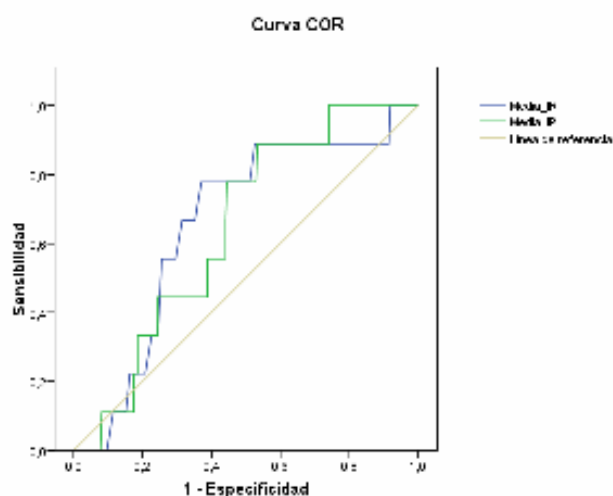


Figura 10. Curva ROC de las variables IR e IP

Manteniendo los percentiles 95 del **IR** 0,855 y del **IP** 2,62, la sensibilidad fue nula y la especificidad fue del 95,2% para ambas variables.

Analizando las **variables bioquímicas:**

Al estudiar los marcadores bioquímicos: BNP, PCR, β -HCG y PAPP-A (Tabla 21), se observó una tendencia a la significación ($p=0,092$) en la **PAPP-A**, que fue mayor en pacientes que no desarrollaron complicaciones que en pacientes que sí las desarrollaron (Figura 11).

Tabla 21. Análisis univariado de los marcadores BNP, PCR, β -HCG, PAPP-A para la variable dependiente “otras complicaciones”

	Otras complicaciones	N	Mediana	RIQ	p
BNP (pg/dl)	Sí	8	54,3	(30,6-79,4)	1,000
	No	196	48,5	(27,6-73,8)	
PCR (mg/dl)	Sí	9	0,3	(0,1-1,1)	0,735
	No	275	0,3	(0,1-0,7)	
β-HCG (MoM)	Sí	9	0,8	(0,4-1,4)	0,743
	No	272	1,1	(0,7-1,5)	
PAPP-A (MoM)	Sí	9	0,6	(0,4-1,1)	0,092
	No	272	1,1	(0,8-1,6)	

N: Número de pacientes. RIQ: Rango intercuartílico

El **BNP**, la **PCR**, y la **β -HCG** fueron mayores en las pacientes que presentaron alguna de las complicaciones que en las pacientes que no las presentaron, sin resultados significativos.

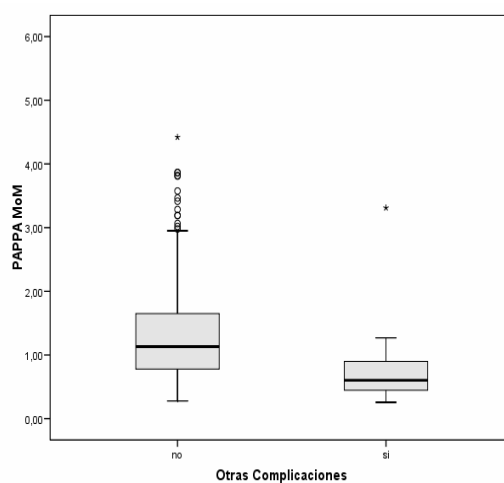


Figura 11. Diagrama de cajas para la variable PAPP-A

Utilizando la **media** en los marcadores bioquímicos: Ácido Úrico, Creatinina, Cistatina C, Colesterol y Calcio, los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22. Análisis univariado de los marcadores Ácido Úrico, Creatinina, Cistatina C, Colesterol y Calcio para la variable dependiente “otras complicaciones”

	Otras Complicaciones	N	Media	DE	p
Ác. Úrico (mg/dl)	Sí	275	3,43	0,77	0,086
	No	9	3,04	0,66	
Creatinina (mg/dl)	Sí	275	0,70	0,07	0,801
	No	9	0,69	0,08	
Cistatina C (mg/dl)	Sí	275	0,52	0,09	0,995
	No	9	0,51	0,08	
Colesterol (mg/dl)	Sí	275	205,56	52,25	0,270
	No	9	193,63	31,05	
Calcio (mg/dl)	Sí	275	9,03	0,54	0,720
	No	9	9,08	0,43	

N: Numero de pacientes. DE: Desviación típica

Lo más destacable entre estos datos obtenidos es la tendencia a la significación ($p=0,086$) del **Ácido Úrico**.

Analizando las **variables clínicas**:

En lo que refiere al tabaquismo, el grupo de pacientes nunca fumadoras presentó el mayor riesgo de desarrollar “otras complicaciones” (3,1%), frente a las exfumadoras (1,8%) y al grupo de fumadoras actuales (2,0%), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,812$). La paridad y la edad no mostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo el grupo de nulíparas y de edad inferior a 35 años las que presentaron mayor riesgo de desarrollo de “otras complicaciones”. El IMC tampoco fue estadísticamente significativo ($p=0,601$).

La Tabla 23 muestra las relaciones de las variables clínicas con el desarrollo de “otras complicaciones”.

Tabla 23. Análisis univariado de las variables clínicas con la variable dependiente “otras complicaciones”

			Otras Complicaciones		p
			Sí	No	
Fumador	F. Actual	Recuento	2	54	0,812
		% Fumador	3,6%	96,4%	
	Exfumador	Recuento	1	56	
		% Fumador	1,8%	98,2%	
	Nunca F.	Recuento	5	156	
		% Fumador	3,1%	96,9%	
Paridad	Múltipara	Recuento	5	141	1,000
		% gestación	3,4%	96,6%	
	Nulípara	Recuento	4	131	
		% gestación	3,0%	97,0%	
Edad	< 35 años	Recuento	8	246	1,000
		% edad	3,1%	96,9%	
	> 35 años	Recuento	1	29	
		% edad	3,3%	96,7%	

F.: Fumador

Análisis univariado para la variable “todas las complicaciones” (preeclampsia, HTG, HELLP, aborto, DPNII, CIR y APP)

De las 285 pacientes que participaron en el estudio, 15 (5,3%) desarrollaron HTG; de estas 15 hipertensas gestacionales, 6 (2,1%) acabaron desarrollando preeclampsia. A parte de las hipertensas: 3 (1,1%) presentaron APP, 2 (0,7%) aborto tardío y 4 (1,4%) CIR, de las cuales 1 de ellas también desarrolló preeclampsia. Ninguna presentó desprendimiento de placenta (DPPNI) ni Síndrome de HELLP.

Analizando las **variables ecográficas**, se observó que la incidencia de desarrollo de cualquiera de las complicaciones a estudio con notch bilateral fue de un 7,0% (8), frente al resto de grupos (izquierda, derecha y ninguno) (Tabla 24).

Tabla 24. Análisis univariado del notch para la variable dependiente “todas las complicaciones”

			Todas complicaciones	
			Sí	No
Notch	Bilateral	Recuento	8	107
		% de Notch	7,0%	93,0%
	Derecho	Recuento	0	33
		% de Notch	0,0%	100%
	Izquierdo	Recuento	6	39
		% de Notch	13,3%	86,7%
	Ninguno	Recuento	6	76
		% de Notch	7,7%	86,7%

Al comparar la media del IR de las pacientes sin ninguna complicación con la media del IR de las pacientes con alguna complicación, se observó que los resultados eran prácticamente idénticos: 0,68 DE(0,11) y 0,71 DE(0,10) respectivamente con una $p=0,208$. Lo mismo ocurrió al comparar las medias del IP, con resultados de 1,52 DE(0,55) para pacientes sanas y 1,55 DE(0,50) en pacientes con alguna complicación con una $p=0,836$.

La curva ROC resultante del IR arrojó un ABC de 0,581, resultado con escasa fiabilidad ya que para tener resultados fiables el ABC debería ser al menos superior a 0,50. En relación al IP, los resultados obtenidos fueron similares (ABC de 0,526) (Tabla 25).

Tabla 25. Área Bajo la Curva e intervalo de confianza 95% de las variable IP e IR para la predicción de “todas las complicaciones”

Variable resultado	Area Bajo la Curva (ABC)	Significación	Intervalo de confianza 95%	
			Lim. Inf.	Lim. Sup.
IR	0,581	0,214	0,464	0,699
IP	0,526	0,696	0,410	0,641

IR: Índice de Resistencia. IP: Índice de Pulsatilidad

Se calculó el percentil 95 del **IR** y del **IP**, siendo los resultados obtenidos: IR 0,85 e IP 2,62.

Se estimó el punto de corte para el IR e IP que maximizaran los valores de sensibilidad y especificidad mediante las coordenadas de la curva ROC. Así, utilizando 0,85 como punto de corte en el IR, la sensibilidad fue del 7,7% y la especificidad fue del 92,5%. Y utilizando 2,62 como punto de corte en el IR, la sensibilidad también fue del 7,7% y la especificidad fue del 92,5%.

Analizando las **variables bioquímicas**:

Los resultados obtenidos comparando las **medianas** de los marcadores bioquímicos (BNP, PCR, β -HCG y PAPP-A), se presentan en la Tabla 26.

Con la **PAPP-A**, que fue menor en pacientes que desarrollaron complicaciones que en las pacientes que no las desarrollaron, se obtuvieron resultados significativos ($p=0,008$).

Tabla 26. Análisis univariado de los marcadores BNP, PCR, β -HCG, PAPP-A para la variable “todas las complicaciones”

	Todas complicaciones	N	Mediana	RIQ	p
BNP (pg/dl)	Sí	18	41,6	(24,4-67,0)	0,139
	No	186	51,4	(27,9-78,2)	
PCR (mg/dl)	Sí	22	0,3	(0,1-1,0)	0,657
	No	262	0,3	(0,1-0,7)	
β-HCG (MoM)	Sí	22	1,0	(0,6-1,9)	0,986
	No	259	1,1	(0,7-1,5)	
PAPP-A (MoM)	Sí	22	0,8	(0,5-1,1)	0,008
	No	259	1,1	(0,8-1,6)	

N: Número de pacientes. RIQ: Rango intercuartílico

Para la comparación de los marcadores bioquímicos (Ácido Úrico, Creatinina, Cistatina C, Colesterol y Calcio) se utilizó la **media**; con los siguientes resultados (Tabla 27):

Tabla 27. Análisis univariado de los marcadores Ácido Úrico, Creatinina, Cistatina C, Colesterol y Calcio para la variable dependiente “todas las complicaciones”

	Todas complicaciones	N	Media	DE	p
Ac. Úrico (mg/dl)	Sí	23	3,53	0,71	0,000
	No	262	3,01	0,65	
Creatinina (mg/dl)	Sí	23	0,73	0,12	0,007
	No	262	0,68	0,07	
Cistatina C (mg/dl)	Sí	23	0,52	0,10	0,530
	No	262	0,51	0,08	
Colesterol (mg/dl)	Sí	23	198,50	38,50	0,490
	No	262	193,63	31,2	
Calcio (mg/dl)	Sí	23	9,04	0,44	0,620
	No	262	9,08	0,43	

N: Número de pacientes. DE: Desviación típica

De estos marcadores bioquímicos el ácido úrico ($p=0,000$) y la creatinina ($p=0,007$), tienen significación estadística como predictores independientes de cualquiera de las complicaciones en estudio.

La Tabla 28 muestra las relaciones de las **variables clínicas** con el desarrollo de todas las complicaciones.

La variable fumador ($p= 0,680$) y edad ($p=0,487$) no fueron significativas.

La **paridad** fue estadísticamente significativa ($p=0,049$). Presentando las nulíparas más complicaciones gestacionales que las multíparas.

Tabla 28. Análisis univariado de las variables clínicas para la variable “todas las complicaciones”

			Todas las Complicaciones		p
			Sí	No	
Fumador	F. Actual	Recuento % Fumador	4 7,1%	52 92,9%	0,680
	Exfumador	Recuento % Fumador	3 5,3%	54 94,7%	
	Nunca F.	Recuento % Fumador	14 8,7%	147 91,3%	
Paridad	Múltipara	Recuento % gestación	7 4,8%	139 95,2%	0,049
	Nulípara	Recuento % gestación	15 11,1%	120 88,9%	
Edad	< 35 años	Recuento % edad	21 8,3%	233 91,7%	0,487
	> 35 años	Recuento % edad	1 3,3%	29 96,7%	

El **IMC** también arrojó un resultado significativo ($p=0,001$) (Tabla 29).

Tabla 29. Media de los valores de IMC entre el grupo de “todas las complicaciones”

Todas Complicaciones	N	Media	DE	p
Sí	22	26,85	6,61	0,001
No	254	23,70	3,96	

N: Numero de pacientes. DE: Desviación típica

15.2.2.- ANÁLISIS MULTIVARIADO

Análisis multivariado para la variable preeclampsia

Se estudió la capacidad predictiva de las variables ecográficas (IR e IP) mediante la combinación con las variables bioquímicas y clínicas significativas o con tendencia a la significación (creatinina, calcio e IMC). El estudio de la combinación de las diferentes variables se realizó introduciendo las variables de interés en un modelo de regresión logística multivariado. Se estimó la sensibilidad y especificidad del modelo para predecir la aparición de preeclampsia y se calculó el ABC de la predicción del modelo para cada una de las combinaciones de variables. La Tabla 30 muestra los valores de sensibilidad, especificidad y ABC de las asociaciones realizadas.

Tabla 30. Valores de los índices diagnósticos (sensibilidad y especificidad) de las combinaciones de variables clínicas y bioquímicas al IR e IP en preeclampsia.

	Sensibilidad	Especificidad	A. Global	ABC (IC 95%)	p
IR+Creatinina	66,7%	58,1%	58,3%	0,67(0,47-0,88)	0,138
IR+Calcio	50,0%	56,6%	56,5%	0,65(0,42-0,87)	0,210
IR+IMC	66,7%	64,8%	64,8%	0,67(0,39-0,95)	0,140
IP+Creatinina	50,0%	55,9%	55,8%	0,67(0,47-0,88)	0,130
IP+Calcio	66,7%	58,8%	59,0%	0,65(0,42-0,87)	0,210
IP+IMC	66,7%	63,3%	63,3%	0,69(0,43-0,95)	0,110

A. Global: Acuerdo global. ABC: Area Bajo la Curva. IC: Intervalo de Confianza. IR: Índice de Resistencia. IP: Índice de Pulsatilidad. IMC: Índice de Masa Corporal

Observamos que la asociación de estas variables, aumentó la sensibilidad de predicción de preeclampsia, aunque ninguna de ellas presentó un ABC estadísticamente significativo.

Análisis multivariado para la variable HTG

Con la variable HTG realizamos el mismo proceso analítico que para la variable preeclampsia, utilizando las variables ecográficas IR e IP, las variables bioquímicas, creatinina, PAAP-A, ácido úrico y las variables clínicas IMC y paridad.

Se obtuvieron los resultados que se presentan en la Tabla 31, destacando una mejoría de la sensibilidad y especificidad con las variables asociadas, así como unos resultados estadísticamente significativos con referencia a la capacidad predictiva para la HTG, de los siguientes marcadores: IR+Creatinina ($p=0,042$), IR+Ac. Úrico ($p=0,002$), IR+IMC ($p=0,001$), IP+Ac. Úrico ($p=0,001$), IP+IMC ($p=0,002$).

Tabla 31. Valores de los índices diagnósticos (sensibilidad y especificidad) de las combinaciones de variables clínicas y bioquímicas al IR e IP en HTG.

	Sensibilidad	Especificidad	A. Global	ABC (IC 95%)	p
IR+Creatinina	57,1%	65,7%	65,2%	0,66(0,5-0,82)	0,042
IR+PAPP-A	71,4%	46,0%	47,3%	0,59(0,44-0,74)	0,240
IR+Ac. Úrico	64,3%	69,3%	69,1%	0,75(0,62-0,87)	0,002
IR+IMC	71,4%	75,1%	74,9%	0,75(0,60-0,91)	0,001
IR+Paridad	71,4%	52,5%	53,5%	0,62(0,52-0,73)	0,100
IP+Creatinina	57,1%	66,0%	65,6%	0,64(0,49-0,80)	0,060
IP+PAPP-A	64,3%	47,5%	48,4%	0,58(0,43-0,73)	0,280
IP+Ac. Úrico	71,4%	72,7%	72,7%	0,75(0,64-0,86)	0,001
IP+IMC	71,4%	76,3%	76,0%	0,74(0,58-0,90)	0,002
IP+Paridad	71,4%	53,3%	54,2%	0,64(0,47-0,81)	0,070

A. Global: Acuerdo Global. ABC: Area Bajo la Curva. IC: Intervalo de Confianza. IR: Índice de Resistencia. IP: Índice de Pulsatilidad. IMC: Índice de Masa Corporal

Análisis multivariado para la variable “otras complicaciones” (HELLP, Aborto, DPPNI, CIR y APP)

Con la variable “Otras Complicaciones” realizamos el mismo proceso analítico que con las anteriores, utilizando las variables ecográficas IR e IP y las variables bioquímicas, PAPP-A y ácido úrico (Tabla 32). Sólo encontramos significación estadística en la asociación IR+PAPP-A ($p=0,021$) (Figura 12).

Tabla 32. Valores de los índices diagnósticos (sensibilidad y especificidad) de las combinaciones de variables clínicas y bioquímicas al IR e IP en “Otras complicaciones”

	Sensibilidad	Especificidad	A. Global	ABC (IC 95%)	p
IR+PAPP-A	55,6%	81,2%	80,4%	0,72(0,53-0,91)	0,021
IR+Ac. Úrico	64,3%	69,3%	69,1%	0,67(0,51-0,84)	0,070
IP+PAPP-A	64,3%	47,5%	48,4%	0,60(0,41-0,79)	0,410
IP+Ac. Úrico	71,4%	72,7%	72,7%	0,62(0,44-0,81)	0,190

A. Global: Acuerdo Global. ABC: Area Bajo la Curva. IC: Intervalo de Confianza. IR: Índice de Resistencia. IP: Índice de Pulsatilidad

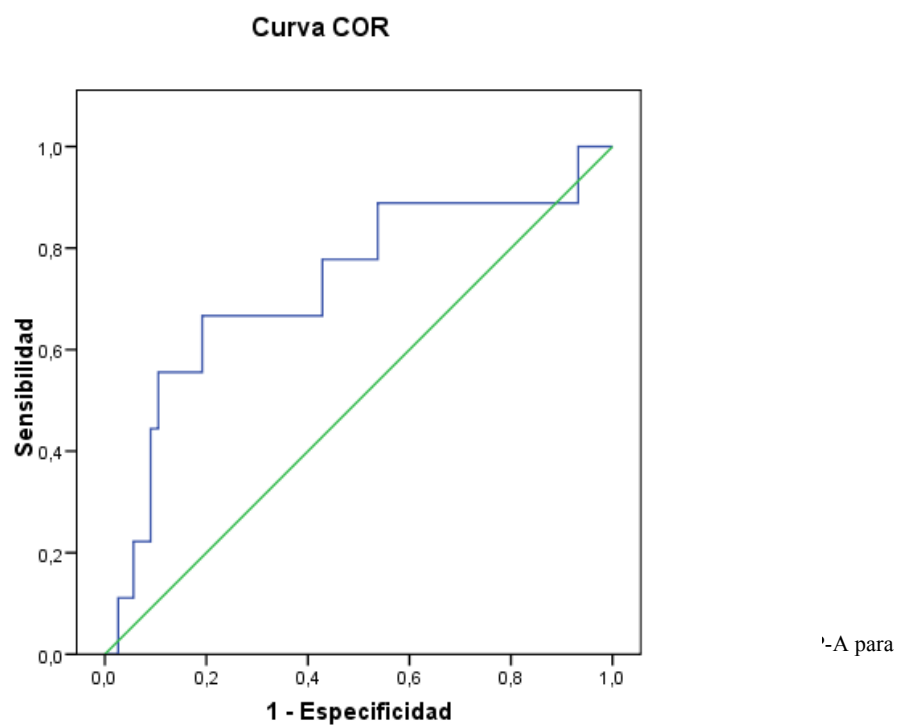


Figura 12: Curva ROC del IR+PAPP-A

Análisis multivariado para la variable “todas las complicaciones” (preeclampsia, HTG, HELLP, aborto, DPPNI, CIR y APP)

Con el objetivo de estudiar el efecto independiente de aquellas variables que se relacionan con el riesgo de desarrollar cualquier complicación objeto del estudio, se ajustó un modelo de regresión logística. Se introdujeron en dicho modelo aquellas variables independientes que en el análisis univariante presentaron una nivel de significación $p < 0,05$ (creatinina, PAPP-A, ácido úrico, IMC y paridad).

Las variables creatinina, IMC y ácido úrico se relacionaron de manera independiente con el desarrollo de cualquier complicación (Tabla 33).

El aumento en una unidad (kg/m^2) en el IMC, aumenta la frecuencia de desarrollo de cualquier complicación 1,12 (IC 95% 1,02-1,22; $p=0,014$). El aumento en 0,01 unidades (mg/dl) de creatinina, aumenta la frecuencia de desarrollo de cualquier complicación 1,05 (IC 95% 0,99-1,11; $p=0,054$). El aumento en una unidad (mg/dl) de ácido úrico, aumenta la frecuencia de desarrollo de cualquier complicación 2,13 (IC 95% 1,07-4,22; $p=0,03$) (Tabla 33).

Tabla 33: Análisis multivariado de las variables relacionadas con el desarrollo de cualquier complicación

Variable	OR (IC 95%)	p
Ác. Úrico	2,13 (1,07-4,22)	0,030
Creatinina	1,05 (0,98-1,11)	0,054
IMC	1,12 (1,02-1,22)	0,014

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. IMC: Índice de Masa Corporal

Al asociar estas variables estadísticamente significativas y otras variables con tendencia a la significación (PAPP-A y paridad) con las variables ecográficas IR e IP, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 34).

Para la predicción de cualquier complicación objeto de estudio, se observó un claro aumento de la sensibilidad al asociar una variable ecográfica con una variable bioquímica, o clínica; las asociaciones IR+PAPP-A ($p=0,023$), IR+Ac. Úrico ($p=0,000$), IR+Creatinina ($p=0,015$), IR+IMC ($p=0,002$), IR+Paridad ($p=0,037$),

IP+PAPP-A ($p=0,019$), IP+Ac. Úrico ($p=0,000$), IR+IMC ($p=0,012$) presentaron resultados estadísticamente significativos.

Tabla 34. Valores de los índices diagnósticos (sensibilidad y especificidad) de las combinaciones de variables clínicas y bioquímicas al IR e IP en “todas las complicaciones”

	Sensibilidad	Especificidad	A. Global	ABC (IC 95%)	p
IR+PAPP-A	81,0%	46,5%	49,1%	0,65(0,51-0,78)	0,023
IR+Ac. Úrico	61,9%	66,9%	66,5%	0,73(0,64-0,83)	0,000
IR+Creatinina	66,7%	57,4%	58,1%	0,65(0,54-0,78)	0,015
IR+IMC	71,4%	61,2%	62,0%	0,70(0,57-0,83)	0,002
IR+Paridad	71,4%	52,4%	53,8%	0,63(0,52-0,75)	0,037
IP+PAPP-A	81,0%	39,0%	42,2%	0,65(0,52-0,78)	0,019
IP+Ac. Úrico	66,7%	67,7%	67,6%	0,74(0,63-0,84)	0,000
IP+Creatinina	57,1%	57,4%	57,3%	0,62(0,48-0,75)	0,071
IP+IMC	61,9%	64,4%	64,2%	0,66(0,53-0,79)	0,012
IP+Paridad	66,7%	52,8%	53,8%	0,60(0,49-0,71)	0,105

A. Global: Acuerdo Global. ABC: Área Bajo la Curva. IC: Intervalo de Confianza. IR: Índice de Resistencia. IP: Índice de Pulsatilidad. IMC: Índice de Masa Corporal

16.- DISCUSIÓN

Preeclampsia

Como se ha puesto de manifiesto a lo largo de esta tesis, la preeclampsia sigue constituyendo un problema de salud de primera magnitud para el que aún no tenemos un método de cribado adecuado, a pesar del ingente número de estudios realizados al respecto.

Un programa de cribado poblacional se realiza para la detección de una enfermedad en el estadio preclínico y consiste en la evaluación de la población general asintomática por medio de una prueba que permita diferenciar a los pacientes en función de la probabilidad que poseen para desarrollar la enfermedad. El objetivo de un programa de cribado es reducir la morbimortalidad y aumentar la calidad de vida de los pacientes a través de un diagnóstico y un tratamiento precoces de la enfermedad.

La preeclampsia es una patología de prevalencia considerable (1-3%) y de una morbilidad grave dependiendo de la edad gestacional a que se presenta y de la precocidad del diagnóstico. Si bien, cabe prever que el riesgo de estados hipertensivos del embarazo aumentará en un futuro debido al aumento de la edad materna al parto, incremento del número de nulíparas e incremento de la inmigración, ya que algunas etnias presenta una prevalencia considerablemente mayor a la española. De ahí la importancia de desarrollar métodos que permitan identificar precozmente a las gestantes con riesgo de presentar estas complicaciones y de ese modo prevenir el desarrollo de éstas.

Los estudios para establecer el riesgo de preeclampsia se deberían realizar dentro del primer trimestre. De esta manera serían efectivas las medidas preventivas como la administración de aspirina para que actúe a partir de las 12-14 semanas de gestación, antes de que comience la segunda oleada de invasión trofoblástica.

El hecho más destacable en la patología hipertensiva gestacional es el vasoespasmo. Esta mala adaptación al embarazo, que puede conducir a un fracaso multiorgánico, se inicia en el primer trimestre, al existir un defecto de la invasión trofoblástica. Este defecto está provocado por la anormal invasión del citotrofoblasto en las arterias espirales, caracterizada por un aumento en el índice de apoptosis del citotrofoblasto, una respuesta inflamatoria exagerada (con el aumento de sustancias inflamatorias como la **PCR**), una activación de células endoteliales y una isquemia placentaria. Todos estos acontecimientos van a causar la secreción de una serie de sustancias hipertensivas.

La preeclampsia es un síndrome multiorgánico que se inicia mucho antes de la aparición de la clínica. En el sistema cardiovascular se relaciona básicamente con una mayor poscarga cardíaca, con el consecuente deterioro de la función ventricular, favoreciéndose así la secreción de ciertas sustancias, como el **BNP**, en respuesta al aumento de la volemia y al aumento de la presión miocárdica (11,12). En el sistema renal se reducen la perfusión renal y la TFG (13), ya que el endotelio glomerular es muy sensible a la vasoconstricción producida por la preeclampsia, lo que explica la constancia de la proteinuria y el aumento sérico de otras sustancias como el **Ácido Úrico**, la **Creatinina** y la **Cistatina C**. El sistema de coagulación va a estar afectado por la trombocitopenia, la disminución del nivel de algunos factores de la coagulación en plasma y los eritrocitos pueden verse alterados, mostrando formas extrañas y sufriendo hemólisis rápidamente (1).

La lesión vascular a nivel hepático conduce al desarrollo de manifestaciones en epigastrio o vómitos. La lesión más frecuente es la necrosis hepatocelular con depósitos de fibrina que producen elevación de las transaminasas (21).

Por otro lado, dado que las anomalías en el trofoblasto juegan un papel central en el desarrollo de la preeclampsia y precede a los signos o síntomas clínicos, no es sorprendente que los cambios en algunas hormonas placentarias, como la **PAPP-A** y la **β-HCG**, indiquen la degeneración de la función placentaria.

Por último, el empleo del Doppler ha permitido poner de manifiesto la presencia de un flujo útero-placentario anómalo en esta patología. Estas anomalías en la OVF pueden

ser tanto cuantitativas (Índice S/D, IR, IP, etc) como cualitativas (presencia de notch diastólico precoz).

Por todo lo comentado anteriormente, surgió el planteamiento de nuestro estudio, con el fin de estudiar la alteración precoz de determinados marcadores bioquímicos (PCR, BNP, Ácido Úrico, Creatinina, Cistatina C, Colesterol y Calcio), hormonas placentarias y el estudio Doppler de las arterias uterinas, en gestantes que, entre una población general, desarrollaron preeclampsia a lo largo de la gestación.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido estudiar la capacidad predictiva, de forma independiente, de cada uno de los marcadores mencionados anteriormente y la capacidad predictiva de éstos al asociarlos, con lo que conseguiríamos un cribado combinado para la preeclampsia.

Para ello, hemos realizado un estudio prospectivo con un total de 285 pacientes, con una prevalencia de preeclampsia del 2,1% (n=6). Como vemos, se trata de un tamaño muestral no muy amplio, con un número de casos un poco escaso, lo cual ha interferido en el análisis de resultados. Por eso, hemos añadido al estudio, otro grupo de patologías gestacionales cuya morbilidad e incidencia se asemejan a la de la preeclampsia.

Estas otras patologías, que también han sido motivo de nuestro estudio, son: 15 (5,3%) HTG, 3 (1,1%) amenaza de parto pretérmino (APP), 2 (0,7%) aborto tardío y 4 (1,4%) CIR, ningún desprendimiento de placenta (DPPNI) y ningún Síndrome de HELLP.

APP y CIR

El primer objetivo de cribado de la APP es identificar a las mujeres con alto riesgo de parto pretérmino tan pronto como sea posible y planificar una estrategia preventiva para mejorar los resultados perinatales.

El parto pretérmino es un síndrome que puede iniciarse por diferentes causas. Hormonas y proteínas se han encontrado alteradas en gestaciones que acabaron en parto pretérmino y han sido consideradas como marcadores potenciales de este síndrome (106, 107). Algunas de ellas producen que se desencadene el parto en condiciones fisiológicas y otras son marcadores de función placentaria. Además las citoquinas proinflamatorias han sido elegidas como marcadores potenciales del parto pretérmino porque su respuesta inflamatoria e inmune acompaña a la infección intrauterina.

En cuanto al CIR se refiere, debemos saber que el desarrollo y diferenciación del feto humano están determinados principalmente por la información genética de las células fetales, información que rige tanto su multiplicación como su crecimiento. Sin embargo, esta asociación genética está mediatizada por otros factores: unos potencialmente limitantes, como el aporte de nutrientes, y otros, como los hormonales, pueden modificar y/o estimular. Entre los factores hormonales, las hormonas placentarias pueden ejercer una función importante sobre el crecimiento fetal. De hecho, estudios histopatológicos han demostrado que las placentas de gestaciones con CIR, presentan unas vellosidades coriales con una limitada angiogénesis, por la disminución en la expresión de los factores de crecimiento endotelial (108).

El CIR puede ser la consecuencia de la dañada placentación esperada por la inadecuada invasión del trofoblasto en las arterias espirales. Niveles bajos de las proteínas placentarias, en suero materno, a las 10-14 semanas de embarazo, pueden ser un marcador de la inadecuada placentación y esto, puede ser la explicación, de la asociación a niveles disminuidos de la β -HCG y de la PAPP-A y el posterior desarrollo de CIR (109). La capacidad predictora de las hormonas placentarias y de marcadores ecográficos, es un tema que actualmente está en estudio, con resultados nada concluyentes.

Características de la población

Como ya se ha comentado, los factores maternos van a jugar un papel importante en el desarrollo de la preeclampsia; dentro de estos factores, hay algunos que son modificables, como el IMC, y otro que no lo son, como la edad materna o la genética.

Esta importancia de la historia clínica materna la demuestran Yu y colaboradores en un estudio realizado en 2005 sobre un total de 30.784 gestantes, en que los autores establecen una tasa de detección de un 33% de los casos de preeclampsia que requirieron la finalización de la gestación antes de las 34 semanas, exclusivamente con la utilización de los datos de la historia clínica (95).

La contribución materna se va a manifestar a través de la historia clínica antes del embarazo, en los hallazgos patológicos puestos en evidencia durante el mismo y en el seguimiento tras la gestación.

Hay una serie de factores entre los antecedentes familiares, antecedentes personales de la paciente y la historia de la actual gestación cuya presencia se relaciona en mayor o menor grado con el posterior diagnóstico de una preeclampsia. Estos son: la edad materna, la paridad, la raza, antecedentes de preeclampsia previa, la historia familiar de preeclampsia, gestación múltiple, el intervalo de tiempo entre gestaciones, el IMC y la existencia de enfermedades previas como la diabetes, HTA crónica, enfermedad renal, enfermedad autoinmune y síndrome antifosfolipídico.

Sobre todos estos factores, hay publicados estudios demostrando su relación con los estados hipertensivos del embarazo, especialmente con la preeclampsia, indicando el riesgo de cada uno de ellos para el desarrollo de la preeclampsia.

En nuestro estudio:

Participaron 326 mujeres pertenecientes al Área 7, que acudieron al Hospital Clínico San Carlos para controlarse la gestación, no incluyéndose aquellas pacientes con algún factor de riesgo para la preeclampsia como son: pacientes mayores de 40 años,

pacientes con patología renal (Creatinina > 1,3 mg/dl en el primer trimestre), patología cardíaca, HTA crónica, Diabetes Mellitus, diabetes gestacional o preeclampsia en gestación anterior, hipotiroidismo, patología autoinmune (LES, Sarcoidosis, Tiroiditis, etc.), gestación múltiple o que consumieran fármacos como antiepilépticos o metotrexate. Y se excluyeron aquellas que presentaron sobrecarga oral de glucosa de 100 g positiva o en las que se diagnosticó, mediante ecografía o amniocentesis, cromosomopatías y alteraciones morfológicas mayores fetales.

De estas 326 pacientes se perdieron 41 por causas ya comentadas anteriormente, por lo que quedó una población “n” de 285 pacientes.

De las 285 pacientes, 254 (89,1%) eran \leq de 35 años y 31(10,9%) eran mayores de 35 años. Las gestantes con una edad igual o superior a los 40 años presentan el doble de riesgo de desarrollar una preeclampsia independientemente de su paridad. Parece que el riesgo se incrementa en un 30% por cada año adicional desde los 34 años. Es por esto por lo que en nuestro estudio no se incluyeron las pacientes mayores de 40 años. Siendo la edad media de las participantes de 29,4 DE(4,7) años.

En cuanto a la etnia, de las mujeres que participaron en nuestro estudio. El 67,3% eran de raza blanca, el 28,7 % eran latinas, el 2% negras y el 2% otras. Se ha visto que la etnia está asociada a diferentes patologías gestacionales. En el caso de la preeclampsia, la incidencia es más elevada en afroamericanos e hispanos, quizás sea esta una de las causas de la baja prevalencia de preeclampsia que hemos obtenido en nuestro estudio.

También se recogieron datos del Índice de Masa Corporal (IMC), considerándose éste un dato importante, debido a la relación de IMC altos y preeclampsia que se ha demostrado en varios estudios. El IMC medio fue de 23,95 DE(4,30), con un valor mínimo de 18,07 y un máximo de 43,70. Si el IMC supera 35 se dobla el riesgo, mientras que éste se encuentra significativamente reducido si el IMC está por debajo de 20.

En cuanto al hábito tabáquico, el 58,8% eran no fumadoras, el 20,8% exfumadoras y el 20,4% fumadoras. El papel de tabaco en relación con la preeclampsia no está muy

claro, incluso en la literatura publicada hasta el momento se encuentran resultados contradictorios.

Con referencia al número de gestaciones anteriores, sabemos que la nuliparidad triplica el riesgo de preeclampsia. En nuestro estudio, 48% eran nulíparas y el 52% multíparas.

En el análisis univariado tanto de la preeclampsia como de la HTG, se observó una significación estadística del IMC con cada una de ellas, con unas $p=0,049$ y $p=0,000$ respectivamente. Así como al analizar la variable “todas las patologías”, con una significación de $p=0,001$. Siendo el IMC mayor en las pacientes, que presentaron preeclampsia, HTG o cualquiera de las complicaciones estudiadas.

En cuanto a la paridad, las pacientes nulíparas desarrollaron más complicaciones que las multíparas. Con significación estadística con la HTG ($p=0,044$) y con la variable “todas las complicaciones” ($p=0,049$).

Con las variables edad y tabaquismo, no hemos obtenido ningún resultado concluyente al relacionarlas con cada una de las variables dependientes del estudio.

Hormonas placentarias

Una gran cantidad de cambios hormonales contribuyen a la adaptación fisiológica materna durante la gestación. El balance de fluidos, la presión arterial, la digestión, la respiración, el metabolismo mineral, la respuesta inmune y una serie de funciones son reprogramadas durante el embarazo y esto ocurre bajo la modulación de los cambios hormonales en etapas muy tempranas de la gestación.

Estos cambios hormonales son diferentes en las gestaciones patológicas y pueden ser monitorizados para diagnosticar o predecir el riesgo de estas enfermedades gestacionales, teniendo en cuenta, por un lado, los niveles hormonales, y por otro, la existencia de factores de riesgo materno.

Los tejidos intrauterinos (placenta, amnios, corion, decidua) expresan hormonas y citoquinas que juegan un papel decisivo en las interacciones fisiológicas materno-fetales y en la reprogramación del sistema endocrino materno.

La cantidad de información respecto a las hormonas placentarias ha aumentado en los últimos años y ha tenido un gran impacto en el reconocimiento de los mecanismos causantes de ciertas enfermedades gestacionales. Al mismo tiempo, se han desarrollado nuevos métodos que permiten precisar la cantidad de algunas de estas hormonas en la circulación materna, fetal y en el líquido amniótico. Como es natural, como consecuencia de estos logros, las hormonas placentarias han sido y están siendo investigadas como marcadores bioquímicos de patologías gestacionales.

La liberación aumentada o disminuida de alguna de estas hormonas placentarias asociada a determinadas enfermedades gestacionales, puede ser parte de la respuesta adaptativa de la placenta y de las membranas fetales en unas condiciones ambientales adversas, como hipertensión, hipoxia e infección, o por malformaciones del feto o de la placenta. Estos cambios hormonales probablemente representan una función no específica en los cambios estructurales como la proliferación por las células del trofoblasto y el aumento del estroma en las vellosidades.

Un problema potencial para extrapolar los resultados de los estudios epidemiológicos a la práctica clínica, es que la concentración normal de estas hormonas placentarias puede cambiar de una población a otra y cambia además, en las distintas semanas de la gestación. Este problema se ha solventado utilizando los múltiplos de la mediana para cada valor individual.

El valor predictivo positivo puede variar de unos estudios a otros, ya que la probabilidad de que una mujer con un test positivo desarrolle la enfermedad depende, no sólo del resultado del test, sino también de la existencia de factores de riesgo y de la incidencia de la enfermedad en la población a la cual pertenece la paciente.

En varios estudios recientes se ha demostrado la asociación entre los niveles bajos de la PAPP-A en el suero materno de la gestante en el primer trimestre y el posterior

desarrollo de complicaciones a lo largo del embarazo, como la aparición de preeclampsia.

En el año 2002, el grupo de trabajo de Gordon Smith, de la Universidad de Cambridge, realizó un estudio multicéntrico para evaluar la posible asociación entre el riesgo de desarrollar eventos adversos perinatales y su relación con la concentración en suero materno de la PAPP-A en el primer trimestre de embarazo. Este estudio llega a la conclusión de que la concentración de la PAPP-A, como proteína específica del trofoblasto que regula la función IGF, es altamente predictiva de posteriores complicaciones perinatales en la gestación. Esta observación implica que estos eventos adversos que aparecen al final del embarazo, pueden ser determinados en el primer trimestre, cuando el control del sistema IGF es crítico para el correcto desarrollo placentario y que mujeres con alto riesgo de desarrollar complicaciones perinatales como la preeclampsia pueden ser identificadas en etapas tempranas del embarazo (45).

Entre los estudios más recientes, destacan el realizado por Zwahlen et al, observando una clara asociación de niveles bajos de la PAAP-A con la preeclampsia (46). Spencer y colaboradores publicaron en el año 2008, en un estudio casos-control la comparación de los niveles de la PAPP-A en el primer trimestre (11-13 semanas de gestación) entre 47.770 gestantes sanas y 224 gestantes que desarrollaron preeclampsia, obteniendo niveles significativamente más bajos en PAPP-A en las pacientes preeclámpsicas (47).

En cuanto a los estudios realizados acerca de la relación que puede existir entre la β -HCG y la preeclampsia, los resultados obtenidos hasta el momento actual no son muy concluyentes.

En el estudio realizado en el año 2000 por Nicolaides y colaboradores (44), se vio que los niveles de β -HCG en suero materno disminuyen en los embarazos que, posteriormente, desarrollarán complicaciones gestacionales, como aborto, CIR, HTG o diabetes gestacional, con diferencias significativas en aquellas que presentaban HTG y diabetes gestacional.

En el estudio publicado por la Universidad de Cambridge en el año 2002 (45), se vio que los niveles de β -HCG no tenían valor predictivo para el posterior desarrollo de preeclampsia u otras complicaciones perinatales.

En los recientes estudios publicados se siguen obteniendo resultados controvertidos. Así, Canini y colaboradores en el trabajo publicado en el 2008 (54), en el que estudian la relación de la PAPP-A y la β -HCG en el primer trimestre con el desarrollo posterior de CIR o preeclampsia, en el análisis multivariable encuentran que la β -HCG es factor predictor independiente de la HTG y la preeclampsia.

Sin embargo, los estudios publicados por Spencer y colaboradores (47) y el grupo de trabajo de Toal de la Universidad de Toronto (55), no obtienen resultados estadísticamente significativos al relacionar los niveles en suero materno de β -HCG y la preeclampsia en el primer trimestre y en el segundo trimestre respectivamente.

Por otro lado, hay diferentes trabajos publicados que tratan de relacionar los niveles de PAPP-A y β -HCG en suero materno, en el primer trimestre de embarazo y el desarrollo de un parto pretérmino y todos ellos con resultados muy dispares.

Así, Jonson et al, en 1993, midieron los valores de PAPP-A y de β -HCG en suero materno, entre la semana 7-13 de gestación, en 62 embarazos conseguidos por fecundación in vitro. Este grupo de investigadores encuentra niveles bajos de PAPP-A en las mujeres que tuvieron un parto pretérmino con significación estadística ($p=0,0001$) (110).

En la misma línea, Penderson et al, midieron los valores de la PAPP-A y LPH (Lactógeno Placentario Humano) en suero materno, entre las 8-14 semanas de embarazo, en 93 gestantes y estudiaron la posible relación entre PAPP-A y LPH en suero materno y la duración de la gestación, encontrando una correlación inversa estadísticamente significativa entre los valores de PAPP-A y LPH y la duración de la gestación (111).

En cuanto al CIR, recordar que la producción de determinadas proteínas por parte de la placenta puede ejercer una función importante sobre el crecimiento fetal. Los

resultados presentados en los estudios a este respecto, también son muy contradictorios. Así, Haddad et al, publican un trabajo que demuestra que mujeres con niveles de β -HCG por debajo del percentil 10 tienen un riesgo incrementado de desarrollar un CIR; y bajos niveles de β -HCG en suero materno probablemente reflejan una degeneración en la función del trofoblasto que culmina con una insuficiencia placentaria y desarrollo de CIR. Penderson et al, encontraron una correlación positiva entre los valores del PAPP-A y el peso al nacimiento ($p < 0,02$); también encontraron una correlación entre el peso de la placenta y los niveles de PAPP-A (111).

Si tomamos las concentraciones de PAPP-A en suero materno en el primer trimestre como una medida indirecta de la masa placentaria y asumimos que el tamaño de la placenta y del feto están correlacionados, no sorprende la observación de que niveles bajos de PAPP-A puedan predecir un crecimiento fetal escaso. El feto, en una gestación normal, tiene un crecimiento potencial y tiende a permanecer dentro de una línea de crecimiento, por ello niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre pueden predecir que el feto vaya a desarrollarse pequeño.

Por último, destacar el trabajo realizado por Nicolaides et al, en el año 2000, en el que demostraron que los valores de PAPP-A en suero materno, a las 10-14 semanas de gestación, son menores en gestaciones que van a desarrollar CIR. Además, observaron niveles de β -HCG en suero materno disminuidos en los embarazos que posteriormente desarrollaron CIR, pero sin resultados estadísticamente significativos (44).

En nuestro estudio:

Tanto la β -HCG como la PAPP-A se midieron en MoM, específico para un embarazo de la misma edad gestacional, peso materno, hábito tabáquico, etnia y método de concepción.

En el análisis univariado realizado con la variable dependiente preeclampsia, tanto la β -HCG como la PAPP-A fueron menores en las gestantes con preeclampsia que en las sanas, pero con diferencias muy pequeñas, por lo que no se obtuvieron resultados

significativos. La no obtención de resultados significativos se podría justificar por el escaso número de casos (n=6).

Al analizar las otras tres variables dependientes: HTG, “Otras complicaciones” y “Todas las complicaciones”, se observó un dato contradictorio en todas ellas al relacionarlas con la β -HCG, ya que nos encontramos niveles más altos de esta hormona en las pacientes que presentaban cualquiera de las complicaciones que en las que no las presentaban; sin resultados significativos.

Sin embargo, al estudiar los niveles de la PAPP-A en el primer trimestre y al analizar el análisis univariados con las variables HTG y “otras complicaciones”, sí que se obtuvieron resultados con tendencia a la significación ($p=0,065$) y ($p=0,092$) respectivamente; con niveles de PAPP-A inferiores en las pacientes que presentaban HTG u “otras complicaciones” que en las que no las presentaban.

Finalmente, en el análisis univariado con “todas las complicaciones”, sí que se obtuvieron resultados significativos con la PAPP-A, con una $p=0,008$, siendo los valores de esta hormona menores en las pacientes que presentaron cualquiera de las complicaciones.

Teniendo en cuenta los resultados con tendencia a la significación y significativos, obtenidos con la PAPP-A en el análisis univariado, posteriormente se procedió a realizar un análisis multivariado, asociándolo a las variables independientes ecográficas IR e IP.

Otros marcadores bioquímicos

PCR

En los últimos años, se han publicado numerosos estudios acerca de la relación entre la PCR y la patología cardiovascular. Asimismo, también se ha demostrado una fuerte asociación entre los niveles elevados de PCR en la sangre y el riesgo de aparición

posterior de hipertensión, lo que indica que los niveles de PCR están asociados temporalmente con el futuro desarrollo de hipertensión.

En cuanto a la asociación de la PCR y la preeclampsia, según varios estudios recientes, la PCR puede jugar un papel importante en la respuesta inflamatoria característica de la preeclampsia (62).

Teran et al, en un estudio casos-control, concluyeron que la PCR era un 66% mayor en mujeres con preeclampsia que en los controles. Wolf et al, en un estudio prospectivo casos-control, demostró que las mujeres con una PCR $> 4,1$ mg/L presentaban más riesgo de preeclampsia que las mujeres con una PCR $< 1,1$ mg/L. Y en el año 2004, Qiu et al, en otro estudio prospectivo, confirmaron este hecho (61).

Por tanto, se podría afirmar que la PCR juega un papel importante como marcador de la preeclampsia. El tema que continúa en estudio, es si la PCR se podría emplear como marcador precoz de la preeclampsia en el primer trimestre del embarazo.

Tjoa et al, publicaron un trabajo en el año 2003, con 107 mujeres sin factores de riesgo de preeclampsia, en las que determinaron la PCR en el primer trimestre de la gestación, mostrando una clara elevación de la PCR en las 6 mujeres que desarrollaron preeclampsia. Confirmando el valor predictor de la PCR para la preeclampsia (59).

En nuestro estudio:

No hemos obtenido ninguna afirmación concluyente con respecto a la capacidad predictiva de complicaciones gestacionales de la PCR.

Incluso en el análisis univariado de la preeclampsia, se observaron valores de PCR mayores en pacientes que no desarrollaron preeclampsia que en las que sí la desarrollaron. Resultados contradictorios a los publicados hasta ahora.

En el análisis de las otras tres variables dependientes, los valores de PCR fueron mayores en las gestantes que presentaban alguna de ellas, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

BNP

La preeclampsia puede ir asociada a alteraciones en la función y estructura del ventrículo izquierdo así como a alteraciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos. La determinación de los péptidos natriuréticos en plasma puede tener importantes implicaciones para el manejo de las pacientes con preeclampsia, ya que la elevación de éstos, nos indicará la necesidad de un control más estrecho de estas pacientes por la disfunción cardíaca que pueden presentar.

Itoh et al, detectaron un aumento significativo del BNP en mujeres con preeclampsia en comparación con mujeres con gestación normal y en no gestantes (73). Pouta et al, también demostraron un aumento de los péptidos natriuréticos en mujeres con preeclampsia, con mayor elevación en gestantes con preeclampsia severa (67). Igualmente, los trabajos presentados por Okuno et al y Resnik et al, confirmaron estos hechos.

En cuanto a la posible relación del CIR, APP o aborto tardío con el BNP, no se han encontrado estudios al respecto.

En nuestro estudio:

En el análisis univariado de la preeclampsia, HTG y “todas las complicaciones”, se obtuvieron valores de BNP mayores en las gestantes que no presentaban algunas de las variables. Así, se observó una diferencia significativa ($p=0,013$) con el BNP, que, contrariamente a lo que publican la mayoría de los estudios, es mayor en pacientes que no desarrollaron preeclampsia que en pacientes que sí la desarrollaron. Asimismo, se observó una diferencia significativa ($p=0,017$) con el BNP, que fue también mayor en pacientes que no desarrollaron HTG que en pacientes que sí la desarrollaron. Con la variable “todas las complicaciones” no se obtuvieron diferencias significativas.

Sin embargo, en el análisis de las variables “otras complicaciones” el BNP fue mayor en las pacientes que las desarrollaron, aunque sin resultados significativos y, por tanto, no concluyentes.

Ácido Úrico, Creatinina y Cistatina C

Múltiples estudios realizados desde los años 80, han demostrado la relación entre hiperuricemia y la preeclampsia, siendo la causa de este hecho la disminución de la filtración glomerular por la disfunción renal que aparece en la preeclampsia (74, 76, 77).

También se ha observado, en varios trabajos realizados en los últimos años, la presencia de hiperuricemia en las primeras semanas de gestación en mujeres gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia, apoyando la teoría de que el ácido úrico puede ser un marcador precoz de la preeclampsia (74,75). Así Powers y colaboradores, en su trabajo publicado en el 2006, estudió los niveles de ácido úrico de un grupo de gestantes a lo largo del embarazo, observando niveles altos de ácido úrico en las primeras etapas del embarazo, en las pacientes que posteriormente desarrollaron preeclampsia.

En el estudio publicado por Roberts et al, en el año 2005, se demuestra la asociación de la hiperuricemia y el desarrollo de complicaciones gestacionales, como HTG, preeclampsia, APP, CIR, proponiendo el ácido úrico en sangre como marcador predictor de estas patologías gestacionales (77).

El aumento de la creatinina sérica solamente se observa cuando hay un marcado daño de las nefronas. Por lo tanto, en principio, la detección de la creatinina sérica no sería conveniente para detectar estados tempranos de la afectación renal por preeclampsia.

En la literatura revisada para este marcador bioquímico, no se han encontrado muchos estudios que hagan referencia a la creatinina sérica como factor predictor de la preeclampsia. Y los que lo estudian, no consiguen resultados concluyentes. Sí que aparecen más estudios haciendo referencia a la creatinina urinaria o al cociente albúmina/creatinina (79).

Côté AM et al, publican en mayo de 2008 una revisión completa de toda la literatura al respecto desde 1980 hasta 2007, en la que concluye que tanto la creatinina como la proteinuria son marcadores insuficientes para predecir la preeclampsia (80).

En cuanto a la cistatina C, la ventaja de ésta, como marcador de función renal frente a otros marcadores usualmente empleados, como la creatinina sérica o la aclaramiento de creatinina, es su mayor sensibilidad a pequeños cambios del filtrado glomerular, lo que permite la detección temprana del fallo renal agudo.

En los últimos años se ha estudiado la utilidad de la determinación de la cistatina C como marcador de la alteración renal en la gestante con preeclampsia (84). Strevens et al, en un trabajo realizado en el 2001, demostró la agudeza diagnóstica de la preeclampsia mediante la determinación de los niveles séricos de la cistatina C frente a la determinación de creatinina y ácido úrico en plasma (85). Este mismo autor dos años más tarde, realizó un estudio correlacionando los niveles de cistatina C en mujeres embarazadas sanas, mujeres con hipertensión y mujeres con preeclampsia, obteniendo como conclusiones del estudio la demostración de que la cistatina C no sólo es útil como marcador precoz de la aparición de la disfunción renal en la preeclampsia, sino también, como marcador del grado de lesión glomerular. Por lo que propone la cistatina C como marcador en el seguimiento de la preeclampsia (86).

En nuestro estudio:

Tanto el ácido úrico, como la creatinina, como la cistatina C fueron medidos en suero materno, y no en orina. Las medias obtenidas de todas las pacientes que participaron en el estudio fueron: 3,05 DE(0,67) para el ácido úrico, 0,69 DE(0,07) para la creatinina y 0,51 DE(0,08) para la cistatina C.

En la determinación de estos tres marcadores de la función renal en pacientes con preeclampsia y pacientes no-preeclámpsicas, los tres fueron mayores en las preeclámpsicas. No se encontró ninguna diferencia significativa con ninguno de ellos, aunque sí una discreta tendencia a la significación con la creatinina ($p=0,119$).

Al analizarlos como factores predictores de la HTG, los tres fueron mayores en las pacientes con HTG, con significación estadística para el ácido úrico ($p=0,004$) y para la creatinina ($p=0,003$). Las diferencias de los valores de la cistatina C en pacientes hipertensas gestacionales y no hiperetensas gestacionales fueron muy pequeñas, con resultados prácticamente idénticos, y por tanto sin diferencias significativas.

En el análisis univariado de las variables “otras complicaciones” y “todas las complicaciones”, también se obtuvieron resultados mayores en las pacientes que presentaban cualquier complicación que en las gestantes sanas. Aunque los valores de la cistatina C fueron muy similares en cada uno de los grupos.

Con la variable dependiente “otras complicaciones” no se obtuvieron diferencias significativas con ninguno de los tres marcadores bioquímicos; sólo destacó la tendencia a la significación del ácido úrico ($p=0,086$).

Con la variable “todas las complicaciones”, obtuvimos significación estadística tanto con el ácido úrico ($p=0,000$) como con la creatinina ($p=0,007$), coincidiendo con el trabajo realizado por Roberts et al que demostró la asociación de la hiperuricemia y el desarrollo de complicaciones gestacionales, como HTG, preeclampsia, APP, CIR, proponiendo el ácido úrico en sangre como marcador predictor de estas patologías gestacionales.

Un hecho que llama la atención entre los resultados obtenidos en nuestro estudio, es la superioridad de la capacidad predictiva, tanto en la preeclampsia como en las otras complicaciones gestacionales, de la creatinina frente a la cistatina C. Hecho contrario a lo que enuncian la mayoría de los estudios, que defienden una mayor sensibilidad de la cistatina C que de la creatinina a pequeños cambios del filtrado glomerular.

En cuanto al ácido úrico, los resultados obtenidos han sido bastante alentadores, pudiendo afirmar que este marcador bioquímico podría ser un buen marcador predictor precoz de la HTG y de las complicaciones gestacionales como el CIR, APP y aborto tardío. Con respecto a su papel predictor en preeclampsia, aunque no se obtuvieron resultados significativos, es probable que si ampliáramos el tamaño muestral del estudio se obtendrían otros resultados más concluyentes.

Teniendo en cuenta los resultados con tendencia a la significación y significativos, obtenidos con el ácido úrico y la creatinina, se procedió a realizar un análisis multivariado, asociándolos a las variables independientes ecográficas IR e IP.

Colesterol y Calcio

La posible relación de la hipercolesterolemia previa a la gestación y los estados hipertensivos del embarazo, ha hecho que se abra otra línea de investigación a este respecto.

Así, Ravi Thadhani et al, realizaron un estudio sobre la relación entre el Índice de Masa Corporal (IMC), el incremento del nivel de colesterol en plasma y el desarrollo de patología hipertensiva gestacional, obteniendo como resultados una relación entre el IMC aumentado con la aparición de hipertensión gestacional y la relación de hiperlipidemia con la aparición de preeclampsia (88).

En la literatura actual, se encuentran varias líneas de evidencia que apoyan la asociación de la hipercolesterolemia con la aparición de la preeclampsia. La primera: se ha demostrado la presencia de hipercolesterolemia en el primer trimestre de embarazo en mujeres que desarrollarán preeclampsia. La segunda: los vasos placentarios de mujeres con hipercolesterolemia están afectados por lesiones arterioescleróticas. La tercera: los productos procedentes de la peroxidación de los lípidos van a favorecer el daño endotelial y la vasoconstricción. Por último: la hipercolesterolemia forma parte de síndrome insulín-resistente, y la insulín-resistencia está asociada a la preeclampsia (88).

Todas estas premisas se siguen estudiando con el objetivo de poder utilizar el colesterol como un posible factor predictor de la preeclampsia y de otros trastornos hipertensivos del embarazo.

En cuanto al calcio, se ha observado que la disminución de la concentración sérica del calcio o la disminución de la excreción urinaria del mismo podrían tener relación con el desarrollo de la preeclampsia. En esta línea, también se han presentado muchos

estudios de investigación que, tras demostrar la relación de la hipocalcemia y la preeclampsia, han ido más allá y han utilizado este componente mineral como medio profiláctico para la preeclampsia y otros trastornos hipertensivos gestacionales.

El primer estudio se realizó en los Estados Unidos y fue publicado en 1997 en el New England Journal of Medicine. En él fueron asignadas 4.589 mujeres nulíparas, quienes tenían entre 13 a 21 semanas de gestación, a recibir tratamiento con 2 g de calcio elemental o placebo hasta el final del embarazo. La conclusión del estudio fue que el suplemento del calcio no reduce la incidencia de preeclampsia, hipertensión asociada con el embarazo o complicaciones maternas o perinatales.

En el 2006 se publicó un estudio multicéntrico apoyado por la OMS para determinar si el suplemento de calcio en mujeres embarazadas con baja ingesta de calcio reducía la preeclampsia y el parto pretérmino. La conclusión fue que el suplemento con calcio no previene la incidencia de preeclampsia, pero significativamente disminuyó el riesgo de sus más serias complicaciones, las cuales incluyen morbilidad y mortalidad materna y neonatal. También disminuyó el riesgo de parto pretérmino en mujeres jóvenes.

La revisión Cochrane del suplemento de calcio durante el embarazo para prevenir desórdenes hipertensivos (julio 2006), revisó la evidencia y concluyó que el suplemento de calcio disminuye el riesgo de preeclampsia y reduce la aparición de resultados adversos severos: morbilidad/muerte maternas, la mayor reducción se encontró en mujeres con una baja ingesta de calcio. Por lo tanto, se apoya el suplemento de calcio para disminuir la incidencia de preeclampsia y sus complicaciones en mujeres con baja ingesta (93).

En nuestro estudio:

Con los resultados obtenidos tanto con el colesterol como con el calcio, no podemos confirmar lo expuesto en los estudios mencionados anteriormente.

Al comparar los valores de colesterol en las gestantes sanas y en las que presentaban alguna de las 4 variables dependientes que estudiamos, sí que se obtuvieron siempre valores mayores en las pacientes patológicas que en las sanas, excepto en la

preeclampsia, con unas diferencias mínimas entre un grupo y otro, sin obtenerse ningún resultado significativo.

Con referencia al calcio, los 4 grupos de pacientes (preeclampsia, HTG, “otras complicaciones” y “todas complicaciones”) presentaron valores inferiores de calcio que las gestantes sanas. Destacando, únicamente, la tendencia a la significación del poder predictor del calcio con la preeclampsia ($p=0,152$).

Doppler

La introducción de la ecografía puso en manos del ginecólogo una herramienta que mejoró su quehacer diario. En concreto, en obstetricia, le permitió seguir el desarrollo fetal a lo largo de toda la gestación, diagnosticar alteraciones morfológicas y funcionales y, en algunos casos, prevenirlas. Finalmente, fruto de ese conocimiento y de la destreza adquirida, intervenir activamente en la patología gestacional.

En esta evolución, hace más de dos décadas que Campbell postuló el uso del doppler como técnica no invasiva en la valoración de la circulación fetal (112). Y poco después se describía su empleo como método de cribado para preeclampsia, CIR y otras alteraciones de la placentación (112,113).

La valoración de las arterias uterinas frente a otros vasos, proporciona un análisis global de la perfusión dependiente de la circulación uteroplacentaria y además son de fácil localización mediante el doppler color. Con el estudio de la onda de velocidad de flujo (OVF) se refleja la relación entre la frecuencia doppler máxima en el pico sistólico y el punto más bajo de la telediástole. Entre los índices más utilizados se encuentran: el Índice sístole/diástole o de Stuart; el Índice $D/S \times 100$; el Índice de Resistencia (IR) o de Pourcelot; y el Índice de Pulsatilidad (IP) $S-D/Vm$.

Las anomalías en la OVF pueden ser tanto cuantitativas (Índice S/D, IR, IP, etc) como cualitativas (presencia de notch diastólico precoz).

En el momento de diseñar el estudio, uno de los aspectos que se planteó fue la edad gestacional ideal para realizar la exploración. La invasión trofoblástica sucede entre la semana 14-16 de gestación y un fallo en ésta va a conducir a la generación de la preeclampsia, con lo que no parecería aconsejable realizar el análisis del flujo a nivel de las arterias uterinas antes de este momento dada su menor utilidad. Si bien, no debemos olvidar que algunos autores observan que el IP elevado a la semana 11-14 se asocia con riesgo significativo de estados hipertensivos del embarazo y CIR (114-115). Y si lo que nos interesa es hacer un diagnóstico lo más precoz posible de la patología gestacional, lo ideal sería realizar la prueba en el primer o segundo trimestre. Tampoco parecería lógico realizarlo en el tercer trimestre como técnica de cribado ya que para entonces las complicaciones podrían estar establecidas, aunque las manifestaciones clínicas hicieran su aparición posteriormente.

Según los resultados del metaanálisis realizado por Papageorgiou y colaboradores en 2004 (97), las gestantes que presentan unas resistencias elevadas en las arterias uterinas en el segundo trimestre del embarazo tienen una posibilidad seis veces mayor de desarrollar una preeclampsia mientras que en las pacientes con un Doppler normal este riesgo disminuye a la mitad.

Así, en el estudio de Steel y colaboradores (99), la sensibilidad de una resistencia elevada en territorio uterino para la preeclampsia en el segundo trimestre, fue del 63% y de 39% para la hipertensión gestacional.

Los estudios del flujo uterino en el primer trimestre de la gestación como predictores de complicaciones obstétricas derivadas de una placentación anómala son menos amplios que en el segundo trimestre, aunque parecen ser alentadores.

Según los resultados de Van den Elzen y colaboradores (100), el desarrollo de trastornos hipertensivos, fetos pequeños para edad gestacional (PEG) y diabetes gestacional se asocia significativamente con un incremento de IP de la arteria uterina a las 12-13 semanas de gestación.

Igualmente, Martin y colaboradores (101), establecen que un IP por encima del percentil 95 presenta una sensibilidad del 27% para la preeclampsia, produciéndose

un aumento de ésta en función de la gravedad del cuadro hipertensivo. También encuentran que la valoración cualitativa de la OVF de la arteria uterina en función de la existencia de notch protodiastólico no es útil en el primer trimestre puesto que es un hallazgo muy frecuente en este momento de la gestación y no relacionado con el desarrollo de complicaciones obstétricas.

Gómez y colaboradores (102), del Hospital Clinic de Barcelona, describen una tasa de detección del 24% con un IP superior al percentil 95 y comunican de igual forma una incidencia superior de notch bilateral en las gestaciones que desarrollarán una preeclampsia. Resultados similares se obtienen en el estudio de Vainio y colaboradores (103).

Debido a las bajas tasas de detección encontradas utilizando exclusivamente los marcadores ecográficos como predictores de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales, se han realizado estudios en los que se relacionan con otros componentes en suero materno, como las hormonas placentarias β -HCG y PAPP-A y otros marcadores bioquímicos como el ácido úrico, la creatinina, el BNP, etc.

La mayoría de los estudios que combinan la valoración del flujo uterino y los marcadores en suero materno, se han llevado a cabo en segundo trimestre, aunque algunos de ellos utilizan los niveles de las sustancias bioquímicas del primer trimestre.

En nuestro estudio:

En la exploración ecográfica de las mujeres que participaron, se anotó la presencia o ausencia del notch y se midió el IR y el IP de la arteria uterina derecha e izquierda. A la hora de estudiar los datos obtenidos, se procedió al cálculo de las medias del IR y el IP de ambas arterias uterinas en cada paciente y se utilizó el notch bilateral.

Se utilizó el percentil 95 como punto de corte los valores del IR 0,85 y del IP 2,62. Valores similares a los obtenidos en la mayoría de los estudios publicados hasta el momento.

En el análisis univariado de la preeclampsia, la presencia de notch bilateral fue mayor en las pacientes con preeclampsia con cierta tendencia a la significación ($p=0,125$). Sin embargo, al comparar la media de los IR de las pacientes sin preeclampsia con la media de los IR de las pacientes preeclámpsicas se observó que los resultados eran prácticamente idénticos 0,6835 DE(0,11) y 0,6825 DE(0,06) respectivamente. Lo mismo ocurrió al comparar las medias del IP, con resultados de 1,52 DE(0,55) para pacientes sanas y 1,45 DE(0,29) en pacientes con preeclampsia. Destacando en estas mínimas diferencias, contradictoriamente, valores mayores en los IR e IP de las pacientes que no desarrollaron preeclampsia.

Utilizando el percentil 95 como punto de corte para ambos índices ecográfico, como predictores de preeclampsia, la sensibilidad fue nula, sin ningún resultado significativo.

En el análisis univariado de la HTG, en cuanto a la presencia del **notch** bilateral no se observó ninguna significación estadística.

Al comparar la media de los IR de las pacientes sin HTG con la media de los IR de las pacientes con HTG, se observó que los resultados eran prácticamente idénticos: 0,68 DE(0,11) y 0,70 DE(0,10) respectivamente. Lo mismo ocurrió al comparar las medias del IP, con resultados de 1,53 DE(0,55) para pacientes sanas y 1,46 DE(0,53) en pacientes con HTG. Destacando, igual que en la preeclampsia, la contradicción de la obtención de valores del IP mayores en pacientes sanas que en pacientes con HTG.

Utilizando las medias del IR y el IP, la curva ROC resultante del IR dio un Área Bajo la Curva (ABC) de 0,532. En la curva ROC del IP, el ABC fue de 0,465, sin obtenerse resultados significativos en cuanto al poder predictivo para la HTG de estos parámetros.

Manteniendo los percentiles 95 del IR 0,855 y del IP 2,62, se obtuvo una sensibilidad como prueba de screening de 7,1%. Como vemos, obtuvimos una sensibilidad muy baja, probablemente causado por el escaso tamaño muestral y la similitud de los valores en el primer trimestre.

La similitud de los valores de los IR e IP de las arterias uterinas medidos en el primer trimestre de gestación en gestantes sanas versus gestantes preeclámpsicas, o con HTG, apoyan la teoría de que la invasión trofoblástica sucede entre la semana 14-16 de gestación, con lo que no parecería aconsejable realizar el análisis del flujo a nivel de las arterias uterinas antes de este momento dada su menor utilidad.

En el análisis univariado de “otras complicaciones” y “todas las complicaciones”, se obtuvieron datos muy similares a los presentados con las variables anteriores; siendo tanto el IR como el IP mayor en las pacientes que presentaban la variable que en las pacientes que no la presentaban.

La curva ROC para la variable “otras complicaciones” dio un Área Bajo la Curva (ABC) de 0,657 para el IR y un ABC de 0,641 para el IP, con unos valores de significación de 0,109 y de 0,149 respectivamente.

Del mismo modo, la curva ROC para la variable “todas las complicaciones” dio un ABC de 0,581 para el IR y un ABC de 0,526 para el IP. Resultados con unas áreas muy justas para obtener resultados fiables.

Marcadores asociados

Si hay una cosa en la que coinciden las conclusiones de la mayoría de los estudios que se han revisado para realizar esta tesis, es que, la capacidad predictiva de un solo marcador, ya sea ecográfico, bioquímico o clínico, por muy buena que sea, va a ser menor que la capacidad predictiva de la asociación de varios marcadores.

Es por eso que cada vez se rechaza más la idea de que exista un solo marcador que nos pueda predecir la preeclampsia u otras complicaciones gestacionales y, por tanto, lo adecuado sería realizar estudios asociando al menos dos marcadores, a poder ser, un marcador ecográfico con un marcador bioquímico o clínico.

Pilalis et al, realizaron un estudio prospectivo con 878 gestantes teniendo en cuenta el estudio Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre, la historia clínica materna y los valores de la hormona placentaria PAPP-A en el primer trimestre. El IP

de la arteria uterina ≥ 95 percentil y la PAPP-A ≤ 10 percentil predijeron el 23 % de los casos de preeclampsia y el 43% de los casos de abrupcio placentae. Observaron que la combinación de la historia materna con el estudio Doppler de las arterias uterinas y los niveles de la PAPP-A, daban mejores resultados predictivos que cuando se utilizaron por separado (48).

En uno de los estudios de Spencer y colaboradores, se investigó el poder predictivo en el segundo trimestre del IP asociado a los marcadores PAPP-A, β -HCG, activina A e inhibina A, observando una clara mejoría de la sensibilidad asociando el IP con cada uno de estos marcadores, siendo de hasta un 75% y un 92% con la activina A y la inhibina A respectivamente.

En otro estudio publicado por Spencer y colaboradores en el año 2007, se midieron los valores de la PAPP-A y la proteína placentaria 13 (PP-13) en el primer trimestre y el IP de las arterias uterinas en el segundo trimestre de gestación, en pacientes sanas y pacientes con preeclampsia, obteniendo como resultados un mayor valor predictivo de preeclampsia al asociar los datos obtenidos de la asociación de los valores de la PP-13 junto con el Doppler (49).

En el estudio realizado por Yu y colaboradores en 2005, los autores observaron una tasa de detección de un 33% de los casos de preeclampsia que requirieron la finalización de la gestación antes de las 34 semanas exclusivamente con la utilización de los datos de la historia clínica. Sumando a los datos de la historia clínica de la gestante, la realización del estudio Doppler de las arterias uterinas se alcanzaron tasas superiores de predicción; una sensibilidad del 73,6% para cuadros de preeclampsia con inicio antes de la semana 34 de gestación (95).

En nuestro estudio:

Desarrollamos una regresión logística para describir la relación de determinados marcadores bioquímicos y determinados marcadores ecográficos, en predecir el diagnóstico de preeclampsia, HTG u otras complicaciones. Del mismo modo, empleamos la curva ROC y calculamos el ABC con el IC 95%.

A la hora de realizar el análisis multivariado utilizamos los marcadores ecográficos, IR o IP, y los asociamos con los marcadores bioquímicos y clínicos con significación estadística o con tendencia a la significación para cada una de las variables dependientes de nuestro estudio (preeclampsia, HTG, “otras complicaciones”, “todas complicaciones”).

En el análisis de la preeclampsia, se estudió el valor predictivo del IR e IP asociados cada uno de ellos a la creatinina, el calcio o el IMC. Entre los resultados obtenidos, no se encontró significación estadística con ninguna de las asociaciones, aunque sí se observó una mejoría de las sensibilidades al compararlas con las sensibilidades de cada marcador independiente. Únicamente se podría destacar la tendencia a la significación de la asociación IR+IMC ($p=0,140$) e IP+IMC ($p=0,110$).

En el análisis de HTG, asociamos los IR e IP, a la creatinina, la PAPP-A, el ácido úrico, el IMC o a la paridad, observando la mejoría de la sensibilidad y especificidad con las variables asociadas. Y unos resultados estadísticamente significativos con referencia a la capacidad predictiva para la HTG de los marcadores: IR+Creatinina ($p=0,042$), IR+Ac. Úrico ($p=0,002$), IR+IMC ($p=0,001$), IP+Ac. Úrico ($p=0,001$), IP+IMC ($p=0,002$). Por lo que podríamos afirmar que, tanto el ácido úrico, como el IMC, asociados al estudio Doppler de las arteria uterinas en el primer trimestre de embarazo, se podrían utilizar en el cribado precoz de la HTG.

En el análisis multivariado para la variable “otras complicaciones”, el único resultado significativo que obtuvimos fue la capacidad predictora de la asociación del IR con la PAPP-A, para cualquiera de las otras complicaciones estudiadas (CIR, APP, Aborto tardío), dato importante y que se aproxima a lo publicado en varios de los estudios ya mencionados anteriormente.

Por último, para la predicción de cualquier complicación del estudio (“todas las complicaciones”), se observó un claro aumento de la sensibilidad al asociar una variable ecográfica con una variable bioquímica o clínica; con resultados estadísticamente significativos en las asociaciones: IR+PAPP-A ($p=0,023$), IR+Ac. Úrico ($p=0,000$), IR+Creatinina ($p=0,015$), IR+IMC ($p=0,002$), IR+Paridad ($p=0,037$), IP+PAPP-A ($p=0,019$), IP+Ac. Úrico ($p=0,000$), IR+IMC ($p=0,012$). En

este último análisis, al contar con un número de casos mayor que con las anteriores variables, obuvimos mejores resultados.

Destacando la capacidad predictiva precoz de la PAPP-A, el ácido úrico, la creatinina, el IMC y la paridad, asociados al estudio Doppler, como cribado combinado para la variable “todas las complicaciones”.

La identificación de mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia podría mejorar potencialmente el resultado del embarazo, ya que, la monitorización materna y fetal en estas pacientes conduciría a un diagnóstico precoz de los signos clínicos de la enfermedad, y las intervenciones tales como la administración de determinados fármacos evitarían el desarrollo de complicaciones serias.

La identificación precoz del grupo de alto riesgo de desarrollar preeclampsia también es importante para futuros estudios que investiguen el papel potencial de las intervenciones farmacológicas desde el primer trimestre del embarazo, para mejorar la placentación y reducir así la prevalencia de la enfermedad.

17.- CONCLUSIONES

1.- De las 285 gestantes, 6 (2,1%) desarrollaron preeclampsia; 15 (5,3%) HTG; 3 (1,1%) amenaza de parto pretérmino; 2 (0,7%) aborto tardío; y 4 (1,4%) CIR, de las cuales 1 de ellas también ha desarrollado preeclampsia. Ninguna ha presentado desprendimiento de placenta (DPPNI) ni Síndrome de HELLP.

2.- En la predicción en el primer trimestre de la preeclampsia, la presencia de notch bilateral, podría ser un marcador a tener en cuenta, así como el IMC alto. Con el resto de los marcadores, de forma independiente o asociándolos al estudio Doppler con los marcadores bioquímicos o clínicos, no se han obtenidos resultados destacables. Aunque sí se ha observado un aumento de la sensibilidad (66,7%) con las siguientes asociaciones: IR+Creatinina, IR+IMC, IP+Calcio, IP+IMC.

3.- En la predicción precoz de la HTG, juegan un papel importante como posibles predictores en el primer trimestre: los niveles bajos de la PAPP-A, los niveles altos del ácido úrico y la creatinina, la nuliparidad y el IMC elevado. Los marcadores ecográficos no son útiles de manera independiente, pero al asociarlos a cada uno de los marcadores anteriores, mejoran claramente la sensibilidad predictiva de cada uno de ellos. Con una sensibilidad de hasta un 71,4% al asociar: IR+PAPP-A, IR+IMC, IR+Paridad, IP+Ac.Úrico, IP+IMC, IP+Paridad.

4.- En la predicción precoz de “otras complicaciones” gestacionales, como son el aborto tardío, el CIR y la APP, no se obtienen resultados significativos con ninguno de los marcadores estudiados, aunque se podrían considerar como posibles predictores la PAPP-A y el ácido úrico. No mejorando mucho la capacidad predictiva de estos dos componentes, al asociarlos a al estudio Doppler del IR e IP de las arterias uterinas.

5.- En la predicción de cualquiera de las complicaciones que se han estudiado en esta tesis, caben destacar la capacidad predictiva de: los niveles bajos de la PAPP-A, los niveles altos del ácido úrico y la creatinina, la nuliparidad y el IMC elevado. Mejorando esta capacidad predictiva al asociar estos marcadores con el estudio

doppler del IR y el IP de las arterias uterinas. Con una sensibilidad de hasta un 81% al asociar el IR+PAPP-A y el IP+PAPP-A.

6.- Hay que seguir investigando en el diagnóstico precoz de la preeclampsia y de otras complicaciones gestacionales, hasta conseguir una prueba de cribado poblacional que nos permita hacer buena prevención primaria y secundaria de estas patologías y así mejorar la morbilidad y mortalidad que conllevan.

18.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Aut. JC, Wenstrom KD. Williams Obstetricia. 21ª Edición. Editorial Médica Panamericana 2003.
- 2.- Protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) “Transtornos hipertensivos del embarazo” (Actualizado en 2006).
- 3.- Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preclampsia. *The Lancet* 2001; 357:53-56.
- 4.- Baha M, Sibai MD. Diagnosis and Management of Gestational Hipertensión and Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 2003;102:182-192.
- 5.- Consensus Report. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1689-1712.
- 6.- Boyd PA, Scott A: Quantitative structural studies on human placentas associated with preeclampsia, essential hypertension and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92:714.
- 7.- Bishop PW, Malam JE, Morris JA: Acelerated expression of Ca Antigen by placental villous trophoblast in preeclampsia. *Placenta* 1990; 11:487.
- 8.- Brossens I: Morphological changes in the utero-placental bed in pregnancy hypertension. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 4:573-93.
- 9.- Fisher SJ: The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004; 2:53.

- 10.- Redman CW, Sargent IL: Preeclampsia, the placenta and the maternal systems inflammatory response. A review. *Placenta* 2003; 24 suppl. A:S 21-27.
- 11.- Cunningham FG, Lowe TW. Cardiovascular disease complicating pregnancy. William Obstetrics, Norwalk CT. Appleton and Lange, 1996, p.761-763.
- 12.- Cotton DB, Lee W, Mitha JC, Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy induced hypertension. *Am. J Obstet Gynecol* .1998; 158: 523-525.
- 13.- William DJ, De Swiet M. The pathophysiology of preeclampsia. *Intensive care Med* 1997; 23: 620-629.
- 14.- Brown MA, Gallery EDM, Ross HR, Esber RP. Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 297-301.
- 15.- Katz VL, Thorp JM Jr, Rozas L, Bowes WA Jr. The natural history of thrombocytopenia associated with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1142-1145.
- 16.- Leduc L, Wheeler JM, Krshan B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 14-17.
- 17.- Miller KW, Keith JC. Erythrocyte morphologic features and serum chemistry studies in ovine pregnancy-induced hypertension treated with thromboxane synthetase inhibitors. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1241-1244.
- 18.- Kitzmiller JL, Lang JE, Yelonosky PF, Lucas WE. Hematologic assays in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 118: 362-366.
- 19.- Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 331-334.

- 20.- Taylor RN, Casal DC, Jones LA, varma M. Selective effects of preeclamptic sera on human endotelial cell procoagulant protein expresión. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1705-1709.
- 21.- Sibai BM, Ramadin MK, Chari RS. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 171: 125-129.
- 22.- Shorf B, Shorf M, Gonen R. Eclampsia. Disease of systemic neurological manifestations. Handbook of Clinical Neurology. Advisory Board. Biomedical Press. Amsterdam 1980; p 39.
- 23.- Brown CEL, Cunningham FG, Pritchard JA. Convulsions in hypertensive, proteinuria, primiparas more than 24 hours after delivery: Eclampsia or some other cause? *J Reprod Med* 1987; 32: 499-505.
- 24.- Campbell S. First trimester screening for preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 487-489.
- 25.- Florio P, Reis FM, Pezzani I, et al. The addition of activin A and Inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*.2003; 21:165-169.
- 26.- Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, et al. Improved early prediction of preeclampsia by combining second trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001; 17: 477-484.
- 27.- Sibai BM: Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1275-8.
- 28.- Stamilo DM, Selider HM: Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:589.

- 29.- Milne F, Redman C, Walker J, et al: The preeclampsia community guideline. How to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. *BMJ* 2005; Mar 12; 330 (7491): 576.
- 30.- Davey DA, MacGillivray I: The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:892.
- 31.- Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L: Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3:CD001059.
- 32.- Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF: Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3:CD000492.
- 33.- Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, et al: Summary of the NHLB. Working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertens Preg.* 2003; 22:109-127.
- 34.-Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Kristensen L, Sottrup-Jensen L.. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1201: 415-23.
- 35.- Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L.. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem.* 1993;268:12243-6.
- 36.- Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Human pregnancy-associated plasma proteins during postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;124(4):382-7.

- 37.- Sjoberg J, Wahlstrom T, Grudzinskas JG, Sinosich MJ. Demonstration of pregnancy-associated plasma protein like material in the fallopian tube. *Fertil Steril* 1986; 45(4):517-21.
- 38.- Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, Bodani U, Mistry J, Khaja N.. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem*. 2002;35:531-8.
- 39.- Bischof P, Rapin Ch, Weil A, Herrman W. Is pregnancy associated plasma protein-A a tumor marker? *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 143(4):379-81.
- 40.- Isaka K, Bischof P, Binding of Is pregnancy associated plasma protein-A to placental subfractions. *Arch Gynecol* 1986;237(3):117-26.
- 41.- Coskun A, Balbay O, Duran S, Annakkaya AN et al. Pregnancy-associated plasma protein-A and asthma. *Adv. Ther*. 2007, 24(2):362-7.
- 42.- Coskun A, Duran S, Apaydin S. Pregnancy associated plasma protein-A: evaluation of a new biomarker in renal transplant patients. *Transplant proc*. 2007 Dec, 39(10):3072-6.
- 43.- Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al.. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1022-9.
- 44.- Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107 (10):1265-70.
- 45.- Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy associated plasma protein A the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1762-7.

- 46.- Zwahlen M, Gerber S, Bersinger NA. First trimester markers for preeclampsia: placental vs non-placental protein serum levels. *Gynecol Obstet Invest*, 2007;63(1):15-21.
- 47.- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of preeclampsia. *Prenat Diagn*, 2008 Jan,28(1):7-10.
- 48.- Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G et al. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007 Feb,29(2).135-40.
- 49.- Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:128-134.
- 50.- Ascheim S, Zondek B. Anterior pituitary hormone and ovarian hormone in the uterine pregnant women. *Klin Wochenschr* 1927;6:248.
- 51.- Gey GO, Jones GES, Hellman LN. The production of a gonadotrophic substance (prolan) by placental cells in tissue culture. *Science* 1938;88:306.
- 52.- Cunningham FG. Hormonas placentarias. En: MacDonald PC, Gant N, Leveno KJ. *Eds. Williams Obstetricia*. Ed: Masson, Barcelona;1996.135
- 53.- Roiz-Hernández J, Cabello-Martínez J, Fernández-Mejía M. Human chorionic gonadotropin levels between 16 and 21 weeks of pregnancy and prediction of preeclampsia. *Int J of Gynecol and Obstet* 2006; 92,101-105.
- 54.- Canini S, Prefumo F, Pastorino D et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008 Jan; 89(1):174-8.

- 55.- Toal M, Chaddha V, Windrin R, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein or human chorionic gonadotropin. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 mar; 30(3):198-206.
- 56.- Clinical Chemistry 1997, 42 n° 11 C- Reactive Protein Undervalued, Underutilized.
- 57.- Asociación entre balance nitrogenado, respuesta immune, y proteína C reactiva. *Educ Invest Clin* ,Vol. 1, n° 1.
- 58.- Üstün Y, Engin-Üstün Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur, Jr, Obst, and Gynecol.* 2005;121:154-158.
- 59.- Tjoa M.L, van Vugt J.M.G, Go A.T.J.J. Elevated C-reactive protein levels during first trimestre of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J of Reproductive Immunology* 2003; 59:29-37.
- 60.- Qiu Ch, Luthy D.A, Zhang C, et al. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am. Jr. of Hypertension.*2004; 17(2):154-160.
- 61.- Teran E, Escudero C, Calle A. C-reactive protein during normal pregnancy and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.*2005; 89(3):299-300.
- 62.- Vickers M, Ford I, Morrison R, Prescott G, et al. Markers of endothelial activation and atherothrombosis in women with history of preeclampsia or gestational hypertension. *Thromb Haemost.* 2003; 90(6):1192-1197.
- 63.- Boggess KA, Lieff S, Murtha AP, Moss K, et al. Maternal serum C-reactive protein concntration early in pregnancy and subsequent pregnancy loss. *Am. J. Perinatol.* 2005; 22(6): 299-304.

- 64.- Savvidou MD, Lees CC, Parra M, et al. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Am Inter J of Obstet, and Gynecol.* 2002; 109(3): 297-301.
- 65.- Gamboa R, Vivas P. Los péptidos natriuréticos y su efecto cardiovascular. *Revista Peruana de Cardiología* .2002; Vol.8. N° 1.
- 66.- Reskin JM , Hong Ch, Resnik R, Kazanegra R, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide levels in normal and preeclamptic women. *Am J of Obst, and Gynecol.* 2005; 193:450-454.
- 67.- Pouta AM, Voulteenaho OJ, Laatikainen TJ. An increase of the plasma N-terminal peptide of proatrial natriuretic peptide in preeclampsia. *Obst. And Gynecol.* 1997; 89(5):747-753.
- 68.- Okuno S, Hamada H, Yasouka m, Watanabe H, et al. Brain natriuretic peptide (BNP) and cyclic guanosin monophosphate (cGMP) levels in normal pregnancy and preeclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 1999; 25(6):407-410.
- 69.- Kale A, Kale E, Yalinkaya A, et al. The comparison of amino Terminal probrain natriuretic peptide lenels in preeclampsia and normotendive pregnancy. *J. Perinat. Med.* 2005; 33(2) 121-124.
- 70.- Kaaja RJ, Moore MP, Yandle Tg, Ylikorkala O, et al. Blood pressure and vasoactive hormones in mild preeclampsia and normal pregnancy. *Hypert pregnancy.*1999; 18(2) 173-187.
- 71.- Stepan H, Faber R, Walter D, Walter T. C-type natriuretic peptide levels in women with gestational hypertension and preeclampsia. *Obst. Gynecol.* 1999, 93(2) 199-202.
- 72.- Borghi C, Esposti DD, Immordino V, et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma peptide

concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am.J. Obst and Gynecol.* 2000;183:140-147.

73.- Itoh H, Sagawa N, Mori T, et al. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1993; 82:71-77.

74.- Powers RW, Bodnar LM, Ness RB et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am.J. Obst and Gynecol.* 2006;194:160.e1-160.e8.

75.- Kang DH, Finch J, Nakagawa T, et al. Uric acid, endothelial dysfunction and preeclampsia:searching for a pathogenetic link. *J Hypertension.*2004 Feb;22 (2):237-9

76.- Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol.*2005 25(1);56-60.

77.- Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension.*2005 Dec;46(6):1263-9.

78.- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38:1101-1106.

79.- Poon LCY, Kametas N, Bonino S, et al. Urine albumin concentration and albumin-to-creatinine ratio at 11 to 13 weeks in the prediction of preeclampsia. *BJOG International journal of obstetrics and gynecology* 2008;866-873.

80.- Côté AM, Brown MA, Lam E et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women:systematic review. *ACP J Club.*2008;149(4):14.

- 81.- Mussap m, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41:467-550.
- 82.- Ortega-Aznar A, de la Torre J, Casrellví J. Amiloide en el SNC. *Rev Neurol* 2000; 30:1175-1180.
- 83.- Uzun H, Keles MO, Ataman R, Aydin S, et al. Serum cystatin level as a potentially good marker for impaired kidney function. *Clin Biochem* 2005; 3:792-798.
- 84.- Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2002;48:699.
- 85.- Strevens H, Wide-Swensson D, Grubb A. Serum cystatin C is a better marker of preeclampsia than serum creatinine or serum urate. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(7):575-580.
- 86.- Strevens H, Wide-Swensson D, Torffvit O, Grubb A. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.*2002;62(2):141-147.
- 87.- Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J. Obst and Gynecol.*1979; 133(2):165-170.
- 88.- Ravi Thadhani. Meir J. Stampfer. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorder of pregnancy. *Obstet Gynecol* .1999;94:543-550.
- 89.- Roes EM, Sieben R, Raijmakers MT et al. Severe preeclampsia is associated with a positive family history of hypertension and hypercholesterolemia. *Hypertens Pregnancy.*2005,24(3):259-271.

- 90.- Clausen T, Djurovic S, Henriksen T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. *BJOG*.2001;108:1081-1087.
- 91.- Napoli C, de Nigris F, Welch JS, et al. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy promotes early atherogenesis in LDL receptor-deficient mice and alters aortic gene expression determined by microarray. *Circulation*. 2002;105(11):1360-1367.
- 92.- Mahan, K. Escote S. Nutrición y dietoterapia de Krause, 1996.
- 93.- Holfmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Review). *Cochrane database of systematic reviews* 2006.
- 94.- Jurkovic D, Jauniaux E, Kurjak A, et al. Transvaginal color doppler assessment of uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstet Gynecol*.1991; 77(3):365-369.
- 95.- Papageorghiou AT, Yu CH, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG Int J Obstet and Gynecol*.2005; 112;703-709.
- 96.- Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine Doppler in predicting adverse pregnancy outcome.*Best Practice and research Clin Obstet and Gynecol* . 2004; 18(3):383-396.
- 97.- Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 to 24+6 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*.2006; feb

- 98.- Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:441-449
- 99.- Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorder of pregnancy. *Lancet* 1990; 335:1548-1551
- 100.- Van den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quatero RWP, Wladimiroff JW. Early uterine Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 328-333
- 101.- Martin AM, Bindra R, Cuscio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583-586.
- 102.- Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 490-494.
- 103.- Vainio M, Kujansuu E, Koivisto Am, Maenpaa J, Bilateral notching of uterine arteries at 12-14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:1062-1067.
- 104.- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of preeclampsia. *Prenatal Diagn.* 2008 Jan;28(1):7-10.
- 105.- Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, et al. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb;29(2):135-140.

- 106.- Onderoglu LS, Kabucku A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 56 (3):245-9.
- 107.- Bernstein PS, Kovacs P, Jovanovic K. Is cervico-vaginal β -HCG a predictor of succesful induction of labor term?. *Obstet Gynecol* 2000, 95 (supl): S10-S11.
- 108.- Lyall F, Young A, Boswell F, Kingdom JC, Greer IA. Placental expression of vascular endothelial growth factor in placentae from pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction does not support placental hypoxia at delivery. *Placenta* 1997; 18 (4):269-76.
- 109.- Haddad B, Abirached F, Louis-Sylvestre C, Le blond J, Paniel BJ, Zorn JR. Predictive value of early human chorionic gonadotrophin serum profiles for fetal growth retardation. *Hum Reprod* 1999; 14 811):2872-5.
- 110.- Johnson MR, Riddle AF, Grudzinkas JG, Sharma V , Collins WP, Nicolaides KH. Reduced circulation placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labour and low birth weight. *Human Reprod.* 1993; 8(11):1942-7.
- 111.- Pederson JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protrein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74 (7):505-8.
- 112.- Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.*1985;92(1):39-45.
- 113.- Campbell S, Pearce JM, Hackett G, et al. Qualitive assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1986;68(5):649-63.

114.- Park YW, Cho JS, Choi HM, et al. Clinical significance of early diastolic notch depth: uterine artery doppler velocimetry in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1204-9.

115.- Vergani P, Roncaglia N, Andreotti C, et al. Prognostic value of uterine artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses delivered near term. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:932-6.

116.- Sheehan HL et al. Pathological lesions in the hypertensive toxemias of pregnancy. En Hammod J, Brown FJ, Wolstenholme GEW (eds): Toxaemias of pregnancy, Human and Veterinary, 1950.

